Redactare: Bianca Vasilescu, Ioan Alexandru Stan
Tehnoredactare: Liviu Stoica
Corectură: Mihaela-Violeta Dumitru
Design copertă: Alexandru Novac

MANUAL DE FARMACOLOGIE PENTRU ASISTENȚI MEDICALI ȘI ASISTENȚI DE FARMACIE
Crin Marcean, Vladimir-Manta Mihăilescu
Copyright © 2018 Editura **ALL**
Toate drepturile rezervate.

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României
MARCEAN, CRIN
Manual de farmacologie pentru asistenți medicali și asistenți de farmacie / prof. dr. Crin Marcean, dr. Vladimir-Manta Mihăilescu. – București: Editura ALL, 2018
Conține bibliografie
ISBN 978-606-587-527-2

I. Mihăilescu, Vladimir

615

Grupul Editorial **ALL**:
Bd. Constructorilor nr. 20A, et. 3,
sector 6, cod 060512 – București
Tel.: 021 402 26 00
Fax: 021 402 26 10
www.all.ro

Editura **ALL** face parte din **Grupul Editorial ALL**.

/editura.all
allcafe.ro

CRIN MARCEAN
VLADIMIR-MANTA MIHĂILESCU

MANUAL DE FARMACOLOGIE

PENTRU ASISTENȚI MEDICALI ȘI ASISTENȚI DE FARMACIE

ALL
2018

CUVÂNT INTRODUCTIV

Motto: *Remedia sunt in verbis, in herbis et in lapidibus*
(Leacurile se află în cuvinte, în plante și în pietre)
Jan Baptista van HELMONT, 1707

La fiecare început de an, toți cei preocupați de problema medicamentului pot constata scoaterea din nomenclator și din cataloage a unor substanțe considerate «clasice» și apariția unora despre care au existat anterior doar aluzii sau informații vagi. Progresele rapide și schimbările – uneori neașteptate – care au loc în «lumea medicamentului» și în industria farmaceutică ne-au obligat să concepem acest manual, completat și actualizat față de altă lucrare din domeniu, GHID DE FARMACOLOGIE, elaborat de aceeași autori (Editura ALL, 2011). În linii mari, manualul se axează pe planul stabilit în ghidul menționat, adică respectând curicullum aprobat de M.E.C.T. (actualmente Ministerul Educației și Cercetării). Am păstrat planul general al lucrării care constă din structurarea materiei în cele trei secțiuni, prevăzute în programul de învățământ farmaceutic – unde fiecare dintre ele se studiază separat în câte un an – dar și în programul de învățământ pentru asistenți medicali generali generaliști, unde toate trei, deși contopite într-un singur modul, reprezintă trei competențe diferite :

1. **FARMACOLOGIE GENERALĂ** (pentru asistent medical generalist anul I, modulul 12, competența 1 și pentru asistent medical de farmacie anul I, modulul XI).
2. **FARMACOTERAPIE** (pentru asistent medical generalist anul I, modulul 12, competența 2 și pentru asistent medical de farmacie anul II, modulul IV).
3. **FARMACOTOXICOLOGIE** (pentru asistent medical generalist anul I, modulul 12, competența 3 și pentru asistent medical de farmacie anul III, modulul V).

La relansarea acestei lucrări de farmacologie am pornit de la două premize, pe care le considerăm fundamentale.

Prima, că farmacologia NU poate fi studiată și înțeleasă fără noțiunile de bază din anatomie, histologie, fiziologie, bacteriologie și chimie și în consecință ne-am permis să reactualizăm pe scurt – acolo unde a fost cazul – unele cunoștințe din aceste discipline, chiar dacă ele nu aparțin direct materialului din curiculă. Aceste informații, nefiind însă subiecte pentru probe de evaluare (teste) sunt scrise cu un caracter de literă mai mic față de restul textului.

A doua, că trebuie ținut seama de faptul că atât asistenții medicali cât și asistenții de farmacie depun o activitate practică în teren sau în unități sanitare și deci au nevoie, în primul rând de o farmacologie aplicativă, căreia să-i fie subordonate noțiunile de farmacologie generală, de farmacologie moleculară, de farmacocinetică etc. În consecință, de-a lungul celor trei secțiuni ale manualului, ponderea principală revine cunoștințelor, datelor și informațiilor cu caracter utilizabil în practică. Din acest motiv am dat dat o dezvoltare mai amplă **capitolului 5 – ADMINISTRAREA MEDICAMENTELOR**, deoarece în cursul unei asemenea operațiuni există riscuri de erori și chiar de accidente (fapte reale, citate din activitatea zilnică!). Din același motiv, secțiunea a II-a a lucrării, **FARMACOTERAPIE**, este mult mai dezvoltată față de celelalte două secțiuni. Am alocat totuși spațiul necesar informațiilor cu caracter teoretic deoarece ele sunt indispensabile pentru înțelegerea regulilor de administrare, a stabilirii posologiei, a mecanismelor de acțiune, a contraindicațiilor, a toxicității și a reacțiilor adverse din partea medicamentelor.

Am renunțat la tabelele lungi cu indicații de păstrare și dizolvare a unor medicamente injectabile, deoarece ele pot suferi modificări de la un an la altul (în funcție de tehnologia de producere), astfel încât prospectele însoțitoare din ambalaje sunt mai actuale, mai fidele și indicațiile din cuprinsul lor sunt cele care trebuie repectate și aplicate.

Am creat un capitol separat pentru farmacografie (capitolul 2), ținând seama de importanța acestei ramuri a farmacologiei în activitatea practică.

La **capitolul 3. – FARMACOCINETICĂ** am respectat metoda de prezentare clasică, fiind clară și didactică, prin urmărirea «pas cu pas» a drumului străbătut de către diferitele substanțe utilizate în scop terapeutic, din momentul când pătrund în organism până la dispariția (metabolizarea sau eliminarea) lor completă.

Actualizările și completările din acest manual – față de «GHID DE FARMACOLOGIE», conceput în anul 2011 de către aceiași autori – constau din:

Prezentarea unor date de fiziopatologie din domeniul **algeziologiei** (domeniul medical care se ocupă cu studiul durerii și mijloacele de combatere a ei) la capitolul 20. În același capitol descriem **palierele OMS de analgezie *[WHO pain ladder]*** pentru tratamentul diferențiat al durerii, în funcție de intensitatea ei, situându-ne astfel în spiritul și în vederile algeziologiei moderne și ale OMS.

Introducerea, sub denumirea de **«strategia terapeutică»**, a unor scheme sintetice de tratament și utilizare a medicamentelor descrise, scheme pe care le-am considerat o completare necesară la unele capitole. Am selectat, la grupele mai importante de medicamente, bolile mai grave sau mai frecvent întâlnite care beneficiază de substanțe din capitolul respectiv. Astfel, în capitolul 7, medicația antiacidă și antiulceroasă este completată cu paragraful **«Strategia terapeutică în ulcerul gastroduodenal produs de Helicobacter pylori»**, iar alături de medicația antidiareică apare **«Strategia terapeutică în gastroenteritele acute grave»**. În capitolul 8 am introdus **«Strategia terapeutică în obezitate»** (legată de medicația antiobezitate) și **«Strategia terapeutică în diabetul zaharat»** (legată de medicația antidiabetică) iar la subcapitolul vitamine **«Strategia terapeutică în rahitismul carențial vitamino-sensibil»**. În capitolul 9, corelată cu medicamentele antitrombotice, se va găsi **«Strategia terapeutică în accidentul vascular cerebral (AVC, stroke) ischemic»**. În capitolul 10, apare **«Strategia terapeutică în insuficiența cardiacă congestivă acută»** care este considerată una dintre marile urgențe cardiologice, la medicamentele indicate în cardiopatia ischemică este adăugată **«Strategia terapeutică în infarctul miocardic»** iar la medicația antihipertensivă, **«Strategia terapeutică în hipertensiunea arterială esențială»**. La capitolul 15 am considerat de actualitate, în cadrul medicației antiretrovirale (cu progresele ei considerabile din ultimii ani) să prezentăm sinteza **«Strategia terapeutică în infecția HIV (SIDA)»** iar capitolul 18 a fost completat cu paragraful ultrarezumativ **«Strategia terapeutică în neoplazii, în general»**. Pentru capitolul 22, ținând seamă de progresele din categoria antipsihotice atipice, am socotit util să inserăm **«Strategia terapeutică în schizofrenie»**. Capitolul 24 l-am completat cu **«Strategia terapeutică în astmul bronșic»**. Ne-am permis toate aceste „premiere" pentru un manual de farmacologie de nivel mediu, pentru ca elevii să realizeze o legătură mai concretă între medicamente și realitatea clinică, astfel încât studiul medicamentului să nu fie izolat ci situat în ansamblul unui tratament în toată complexitatea lui. Totuși, deoarece paragrafele referitoare la strategia terapeutică nu apar în curicula de farmacologie, le-am scris cu un corp de literă mai mic, atrăgând astfel atenția că este vorba de o lectură suplimentară (o considerăm deosebit de utilă prin caracterul ei aplicativ!) dar care NU constituie subiect de evaluare în cadrul unui examen de profil.

Am considerat utilă dezvoltarea paragrafului despre **sistemele transdermice** ca metodă neinvazivă de administrare a medicației și construirea într-o formă nouă a tabelelor privind medicamentele care acționează în cadrul

sistemului nervos vegetativ precum și relația lor cu diferitele tipuri de receptori.

S-a impus excluderea din lucrare a medicamentelor ß-adrenergice neselective (isoprenalină, orciprenalină), folosite în trecut în tratamentul crizelor de astm bronșic. Cu titlu de curiozitate, enumerăm și alte câteva medicamente care NU mai apar în nomenclatoarele ultimilor 2 ani din România și pe care – bineînțeles – le-am exclus și noi din acest volum : amobarbital, astemizol (Hismanal®), Calmogastrin, Centrum Junior, Cisaprid, Cisrelax, clorpromazină (Plegomazin), Cofedol®, Ecoflorina, Eurovita + E forte, Gelusil, LIV 52, lincomicină, Lizadon , meprobamat, mequitazină (Primalan®), Napoton, prazosin (Minipress®), Regulax®, tioridazină, terfenadină (Histadin®), Ulcerotrat etc. etc.

La vitamine am adăugat **sursele naturale principale** pentru fiecare dintre ele, pentru a sublinia importanța alimentației complete și raționale (ceea ce poate scuti în multe situații de achiziționarea unor produse din farmacii). Am completat lunga listă a vitaminelor (care, probabil, NU se va termina aici!) cu **vitamina B_{10} (acidul paraaminobenzoic), vitamina B_{13} (acidul orotic), vitamina B_{15} (acidul pangamic)** și **vitamina B_{17} (casinovita B_{17}).**

Am acordat explicații suplimentare în legătură cu medicația antitrombotică și anticoagulantă, atât de mult utilizată în epoca noastră.

Am introdus la capitolul 18, în legătură cu agenții imunosupresori, conceptul de **boală autoimună** incluzând noțiuni referitoare la domeniile **„self"** și **„non-self".** Am dat o dezvoltare mai mare medicației imunostimulante și imunosupresoare pentru că și progresele în aceste domenii sunt remarcabile, în special în problema rejetului de transplant de organ. În legătură cu aceste capitole, am considerat necesară o scurtă incursiune în domeniul imunității mediate umoral și al imunității mediate celular.

Progresele considerabile realizate în **domeniul medicației antiretrovirale** ne-au obligat la completări substanțiale ale acestui capitol. Datorită unor asemenea progrese, șansele de supraviețuire în infecția HIV au crescut considerabil, prognosticul imediat fiind mult ameliorat.

Am înlocuit denumirile comerciale sub care nu mai apar unele medicamente cu cele noi, în circulație. Spre exemplu preparatul Rudotel® NU mai apare sub acest nume, fiind folosită denumirea comună internațională, medazepam.

Am introdus la cap.7 **macrogoli** și unele **eubiotice** care în prezent au o utilizare din ce în ce mai largă.

Am completat **capitolul 11- MEDICAȚIA DERMATOLOGICĂ** cu produse utilizate în **tratamentul psoriazisului**.

Dată fiind larga răspândire și larga utilizare a **suplimentelor alimentare**, am adăugat la fiecare capitol și câteva din aceste produse, despre care credem

că elevii trebuie să ia cunoștință, chiar dacă nu aparțin «tezaurului clasic» de medicamente. În fond, asistentul medical și asistemtul de farmacie trebuie să fie la curent cu actualitățile din vastul domeniu al medicamentului.

Ținând seama de abundența de medicamente și de numeroasele substanțe cu potențial toxic (dintre care o bună parte se bucură de libera circulație) am dat o mai mare dezvoltare **capitolului 32 – TOXICOLOGIE (INTOXICAȚII ACUTE).**

Am procedat la ilustrarea **capitolului 33. – TOXICOMANIILE (DROGURI, STUPEFIANTE, NARCOTICE)** cu imagini referitoare la unele surse de substanțe aparținând acestei grupe. Un spațiu mărit și informații mai ample sunt acordate pentru drogurile etnobotanice din același capitol.

Am îmbogățit iconografia lucrării cu figuri pe care le-am considerat sugestive pentru aprofundarea materialului expus în text.

Urmând exemplul a numeroase lucrări de largă circulație, publicate atât în țara noastră cât și în străinătate, am introdus dublarea în limba engleză a titlurilor, și a unor grupe de medicamente. Cu atât mai mult cu cât suntem martorii unui adevărat «exod» de cadre medico-sanitare de la toate nivelurile, plecând din țara noastră ca să lucreze pe bază de contract în alte țări ale Uniunii Europene.

Respectând un principiu pe care l-am enunțat și în alte lucrări concepute de noi, suntem receptivi la orice observații și sugestii referitoare la acest volum.

Autorii

NOTĂ. Atragem atenția că NU toate datele din această lucrare trebuie memorate, ele putând fi oricând găsite în cataloage de medicamente, agende medicale, memomeduri, prospecte însoțitoare aflate în ambalajele produselor farmaceutice etc. Astfel, codul medicamentelor din clasificarea ATC este prețios pentru încadrarea unei substanțe într-o grupă sau o clasă de medicamente, deci poate fi utilizat dar NU e nevoie să fie reținut. Unele clasificări din tabele sunt destinate pentru o prezentare ordonată a produselor (NU uitați, e vorba de un manual!), ceea ce în practică nu devine necesar. Dizolvarea pulberilor, concentrațiile soluțiiilor, încărcătura și greutatea formelor solide, procentul substanțelor din creme vor fi consultate în momentul întrebuințării. În farmacologie, înțelegerea fenomenelor este mai importantă decât memorarea lor!

ABREVIERI, ACRONIME și SIMBOLURI
[Abbreviations, acronyms and symbols]

Ac. (sau ac.) = acid (în unele materiale consultate = anticorp)

ACE = *angiotensin conversion enzyme [lb.engl])* = enzima de conversie a angiotensinei (ECA) ; ea transformă angiotensina I în angiotensina II, care are un rol important în producerea HTA.

ACTH = *adrenocorticotropic hormone [lb.engl.]* = hormonul adrenocorticotrop (secretat de hipofiza anterioară)

à demeure [lb.franceză] = stabil, care rămâne pe loc (ex. : o sondă, un drenaj).

ADH = *antidiuretic hormone [lb.engl.]* = hormonul antidiuretic, secretat de nucleii anteriori ai hipotalamusului, apoi stocat în hipofiza posterioară și eliberat ulterior prin mecanism de feed-back. Are acțiune antidiuretică, crescând retroabsorbția apei în tubii contorți distali și tubii colectori din rinichi.

ADHD = *attention deficite / hyperactivity disorder [lb.engl.]* = (sindromul) deficit de atenție și tulburare prin activitate excesivă

ADN = acid de(s)oxiribonucleic *[lb.engleză DNA]* = acid nucleic cu moleculă gigantă, de formă bicatenară și helicoidală (două lanțuri lungi, răsucite în spirală, formate din numeroase unități de nucleotide) care evocă cele două margini lungi ale unei scări de frânghie dar sunt antiparalele, o catenă fiind orientată în sensul 5′-3′, iar cealaltă catenă în sensul 3′-5′, repetând de nenumărate ori secvențele în care se succed. Nucleotidele sunt alcătuite fiecare dintr-o bază purinică (adenină sau guanină), o bază pirimidinică (citozină sau timină) o pentoză (de[s]oxiriboza) și acid fosforic. Treptele de legătură dintre marginile scării sunt formate din perechea adenină (bază purinică) + timină (bază pirimidinică) alternând cu perechea citozină (bază pirimidinică) + guanină (bază purinică). Între baza purinică și cea pirimidinică există legături de hidrogen.

ADP = acid adenozindifosforic

AIDS = *acquired immunodeficiency syndrome [lb.engl.]* = sindromul imunodeficitar dobândit [→ SIDA]

à jeun [lb.franceză] = pe nemâncate

AINS = antiinflamatoare nesteroidiene, grupă din marea clasă de analgezice-antipiretice-antiinflamatoare, incluzând majoritatea produselor antireumatice care NU aparțin corticosteroizilor : acid acetilsalicilic, diclofenac, ibuprofen, indometacin, meloxicam, naproxen etc.

Al = aluminiu,- element chimic metalic, întâlnit sub formă de săruri în numeroase medicamente antiulceroase.

ALT = alanin-aminotransferază,- enzimă hepatică și miocardică, utilizată ca test de laborator (valoare normală în ser = 5 – 40 u.i.), fiind foarte mult crescută în hepatitele acute virale (peste 1.000 u.i.) și moderat crescută în miocardite. Vechea denumire și sinonim: transaminaza glutamopiruvică = TGP sau GPT.

APTT = activated partial thromboplastin time = timpul de tromboplastină parțial activat,- test pentru factorii de coagulare

ARJ = artrita reumatoidă juvenilă (= artrita juvenilă idiopatică = AJI)

ARN = acid ribonucleic *[lb.engleză RNA],*- acid nucleic cu moleculă gigantă monocatenară, având componente asemănătoare cu ADN, dar care conține riboză în locul de(s)oxiribozei și uracil (bază pirimidinică) în loc de timină (tot bază pirimidinică). ARN-ul dirijează formarea proteinelor din celule după programul înscris în codul genetic.

AST = aspartat-aminotransferază,- enzimă hepatică, utilizată ca test de laborator (valoare normală în ser = 10 – 50 u.i.), fiind crescută în hepatitele acute virale (dar mai puțin decât ALT). Vechea denumire și sinonim: transaminaza glutamo-oxalacetică = TGO sau GOT.

ATC = *anatomical, therapeutic, chemical (classification system) [lb.engl.]* = (clasificarea medicamentelor după criteriile) anatomic, terapeutic și chimic.

Atc. (sau atc.) = anticorp (în unele materiale consultate = ac)

Atg (sau atg) = antigen (în unele materiale consultate = ag)

ATP = acid adenozintrifosforic

A-V = atrioventricular

AVC = *stroke [lb.engl.]* = accident vascular cerebral (ischemic sau hemoragic)

BAL = British Anti-Lewisite = antidot în intoxicația cu arsen (și compuși ai acestuia) și cu săruri de metale grele (Bi, Hg, Ni, Pb, Sb)

BPOC = bronhopneumopatie obstructivă cronică = afecțiune respiratorie caracterizată prin insuficiență ventilatorie cronică de tip obstructiv, tuse persistentă, hipersecreție bronșică de mucus, dispnee expiratorie (progresivă în timp) și emfizem pulmonar.

BRGE = boala de reflux gastroesofagian

Ca = calciu, – element chimic cu caracter metalic, din grupa metalelor alcalino-teroase, bivalent, cu masa atomică 40, bogat reprezentat în țesutul osos

și în dinți, având și importante roluri funcționale [→ cap. 8, § 8.5]. În terapeutică (calciterapie) se utilizează sub formă de săruri.

Cap. (sau cap.) = capitolul

caps. = capsule, – forme farmaceutice orale solide, în care medicamentul (pulbere, substanță semisolidă sau lichidă) se află închis într-un înveliș solubil din gelatină sau amidon, de formă cilindrică sau ovalară, uneori prevăzut cu un căpăcel,

CID = (sindromul de) coagulare intravasculară diseminată = sindrom hemoragic sever cu stare toxicoseptică, trombocitopenie și – frecvent – fibrinoliză asociată

Cl = clor, – element chimic cu caracter nemetalic, din grupa halogenilor, cu valența variabilă (I, III, V sau VII), masa atomică 35,5, având rol important în metabolismul mineral [→ cap.8, § 8.5.]. Intră în compoziția a numeroase soluții: soluția de clorură de sodiu 0,9 % (= ser fiziologic), soluția de NaCl 58,5 % (soluție molară și hipertonă), soluția de clorură de potasiu 7,45 % (soluție molară și hipertonă), în soluția Ringer, în săruri pentru rehidratare orală *(ORS = oral rehydration salts – lb.engleză)*

Cl cr = clearance-ul creatininei endogene = valoarea care exprimă volumul virtual de plasmă epurat de creatinină în decurs de un minut. Normal la adulți: 100-130 ml/minut. Este un parametru deosebit de important în evaluarea stadiului în care se află un bolnav cu insuficiență renală cronică deoarece permite aprecierea numărului de nefroni rămași funcționali.

CO = oxid de carbon, monoxid de carbon [a NU se confunda cu dioxidul de carbon (CO_2) → mai jos]. Este un gaz extrem de toxic, fixându-se pe hemoglobină, realizând un produs stabil, carboxihemoglobina. (CO.Hb).

Co = cobalt,- element metalic intrând în compoziția vitaminei B_{12} (= ciancobalamina).

CO.Hb = carboxihemoglobina = compus stabil toxic al CO cu hemoglobina, care astfel este împiedicată să-și exercite funcția de transportor labil al O_2 prin sânge, rezultând o hipoxie severă, potențial mortală.

CO_2 = dioxid de carbon = anhidrida carbonică,- gaz solubil în apă și care se găsește în aerul atmosferic în concentrație foarte mică (0,04 %) dar în aerul expirat este în concentrație de 3 %.

compr. = comprimate,- produse farmaceutice solide în formă de discuri mici sau ovale.

conc. = concentrat (soluție concentrată, „soluție-mamă")

COX-1 și COX-2 = ciclooxigenaza 1 și ciclooxigenaza 2

cr. = cronic

Cr = crom, – element chimic cu caracter metalic, cu valența variabilă (II, III, IV, V, VI), cu masa atomică 52, având în organism rol de oligoelement [→ cap.8, § 8.5.]

CT = *computed tomography [lb.engl.]* = tomografie (axială) computerizată = examen imagistic radiologic de profunzime, care poate fi efectuat nativ (= simplu) sau cu un mediu de contrast (o substanță radioopacă).

Ctrind (sau ctrind.) = contraindicații (sau contraindicate)

Cu = cupru, – element chimic cu caracter metalic, valența variabilă I sau II, masa atomică 63,5, având în organism rol de oligoelement [→ cap. 8, § 8.5.]

D.C.I. = denumirea comună internațională (a unui medicament)

dl = decilitru = 100 ml

ECA (*în lb. engleză ACE*) = enzima de conversie a angiotensinei I în angiotensina II care are rol în mecanismul hipertensiunii arteriale. Medicamentele care blochează această enzimă (captopril, enalapril) au indicație în tratamentul HTA și al edemului pulmonar acut.

ECG sau EKG = electrocardiogramă

EEG = electroencefalogramă

eff., eferv.,. = efervescent = formă farmaceutică (comprimate, pulbere etc.) ce eliberează bule de dioxid de carbon în momentul contactului cu apa

ELISA = *enzyme linked immunosorbent assay [lb.engl.]* = testul de imunoadsorbție a enzimelor ligaturate,- probă de laborator prin care se pun în evidență anticorpii din organism apăruți în urma pătrunderii unor agenți infecțioși (printre care și HIV, agentul etiologic al bolii SIDA), folosindu-se enzime specifice marcate. Acestea acționează asupra unui imunoreactant și – în caz de prezență a anticorpilor cercetați – determină schimbarea de culoare a mediului din vasul unde se desfășoară reacția.

Ex. (sau ex.) = spre exemplu

ext. = extern (pentru medicamente, uz extern)

Extr. (sau extr.) = extract, – preparat farmaceutic rezultat prin concentrarea în grade diferite a soluțiilor extractive obținute din produse vegetale sau animale. Există extracte fluide (de consistență lichidă), extracte moi (de consistența mierii, conținând 20 % apă) și extracte uscate (de consistență solidă și pulverizabile, conținând apă numai 5-6 %).

F = fluor, – element chimic cu caracter nemetalic, din grupa halogenilor, monovalent, masa atomică 19, având în organism rol de oligoelement (component al smaltului dentar) [→ cap.8, § 8.5.]

FAS = fosfataza alcalină serică – enzimă folosită ca test de laborator, prin dozare în serul sanguin. Are valori crescute în rahitismul carențial, în procesul de osteoliză și în obstrucția căilor biliare (= în icterul mecanic).

Fe = fier, – element chimic cu caracter metalic, valența variabilă (II, III sau VI), masa atomică 56, având în organism rolul unui important oligoelement. Intră în compoziția hemoglobinei și a unor enzime intracelulare [→ cap. 8, § 8.5. & cap. 9, § 9.1.]. În farmacie se găsește în numeroase produse antianemice.

Fi (sau fi) = fiole

FSH *(Follicle Stimulating Hormone – lb.engl.)* = hormonul foliculo-stimulant secretat de hipofiza anterioară (sub acțiunea factorului de eliberare [*releasing hormone*] de hormoni gonadotropi care este secretat de hipotalamus). La femeie determină formarea și maturarea foliculilor ovarieni.

GABA = *gamma aminobuthiric acid [lb. engl.]* = acid gamaaminobutiric

GGT (γGT) = gamaglutamil transpeptidază, – enzimă folosită ca test de laborator, prin dozare în serul sanguin. În hepatite are valori crescute.

5-HT = 5-hidroxitriptamină = serotonină

HAV = virus hepatitic A (transmis pe cale fecal-orală)

Hb (sau Hgb) = hemoglobină = metaloproteină care formează pigmentul roșu din eritrocite. Este transportor reversibil de oxigen și conține un atom de fier în fiecare moleculă

HBV = virus hepatitic B (transmis pe cale parenterală)

HCl = acid clorhidric = component important al sucului gastric

HCV = virus hepatitic C (transmis pe cale parenterală)

HHC = hemisuccinat de hidrocortizon = glucocorticoid injectabil i.v., cu numeroase indicații, în special în situații de mare urgență → cap. 14, § 14.4.2. HORMONI GLUCOCORTICOIZI

HIV = *human immunodeficiency virus [lb.engl.]* = virusul imunodeficienței umane (agentul SIDA). Face parte din familia retroviridae, posedând o enzimă care îi conferă patogenitatea; enzima se numește reverstranscriptaza.

HTA = hipertensiune arterială.

I = iod, – element chimic cu caracter nemetalic, din grupa halogenilor, cu valența variabilă (I, III, V sau VII), masa atomică 127; în organism intră în componența hormonilor tiroidieni T3 (triiodtironina) și T4 (tetraiodtironina = tiroxina) [→ cap.8, § 8.5. & cap.14, § 14.5.1.]

IACRS = infecție acută a căilor respiratorii superioare (= IACAS = infecție acută a căilor aeriene superioare)

i.d. = intradermic

IDR = intradermoreacție

i.m. = intramuscular

i.n. = intranazal

Ind., ind. = indicații (sau indicat)

inf. = inferior

inj. = injecție, injectabil(ă)

i.r. (sau i.t.) = intrarahidian (= intratecal)

IRA = insuficiență renală acută

IRC = insuficiență renală cronică

i.v. = intravenos

int. = intern (uz intern al unui medicament)

ITU = infecție a tractului urinar

K = potasiu, – metal alcalin monovalent, masa atomică 39, prezent aproape în toate celulele organismului și în sânge, cu rol în excitabilitatea neuromusculară, în contracția mușchilor și în activitatea miocardului [→ cap.8, § 8.5.]

kgc = kilogram de greutate corporală,- unitate de referință folosită în exprimarea clearance-ului mai multor substanțe precum și în calcularea dozelor la copii

LASER = *light(wave) amplification by stimulated emission of radiation [lb. engl.]* = amplificare a luminii prin stimularea emisiunii radiației

lb.engl. = în limba engleză

lb.franc. = în limba franceză

LCR = lichid cefalorahidian = lichid transparent și clar care umple sistemul ventricular cerebral, canalul ependimar precum și spațiul subarahnoidian pericerebral și perimedular, constituind astfel un manșon protector în jurul axului cerebro-spinal

LMWH = low molecular weight heparin = heparină cu greutate moleculară mică

MDI = metered dose inhaler [lb.engl.] = inhalator cu doză calibrată (este presurizat și se folosește manual)

mEq = miliechivalent (sau miliechivalenți) = cantitatea în mg dintr-o substanță a cărei masă atomică (sau moleculară) este divizată cu valența substanței. În soluții se calculează după formula:

$$\text{mEq/l} = \frac{\text{mg/dl} \times 10 \times \text{valența}}{\text{masa atomică (sau masa moleculară) a substanței}}$$

MetHb = methemoglobina = compus oxidat stabil și toxic al Hb care astfel nu-și mai poate îndeplini funcția de transportor labil al O_2 prin sânge.

Mg = magneziu, – element chimic cu caracter metalic, din grupa metalelor alcalino-teroase, bivalent, masa atomică 24, având în organism rol de nutrient macromineral [→ cap.8, § 8.5]

mmol = milimol (sau milimoli) = unitatea chimică de masă atomică (sau moleculară) folosită în biologie (inclusiv pentru cantitățile din soluții). În soluții se calculează după formula :

$$\text{mmol/l} = \frac{\text{mg/dl} \times 10}{\text{masa atomică (sau masa moleculară) a substanței}}$$

Mn = mangan, – element chimic cu caracter metalic, valența variabilă (I, II, III, IV, VI, VII), masa atomică 55, având în organism rol de oligoelement.

Mo = molibden, – element chimic cu caracter metalic, valența variabilă (I, III, IV, V, VI), masa atomică 96, având în organism rol de oligoelement.

Na = natriu = sodiu, – metal alcalin monovalent, masa atomică 23, foarte răspândit în organism, în natură și în unele alimente (***ATENȚIE,*** în natură există și alimente fără sodiu, care permit regimul desodat : tomatele, salata verde, orezul, uleiurile vegetale, mierea etc.)

NaCl = clorură de sodiu = sare de consum.

$NaHCO_3$ = bicarbonat de sodiu = substanță prezentă în plasmă, cu rol în menținerea echilibrului acido-bazic al mediului intern, făcând parte din sistemele tampon ale sângelui. În terapeutică utilizat pe cale orală pentru acțiunea antiacidă în ulcerul gastric și în gastrita hiperacidă și utilizat sub formă de soluție sterilă perfuzabilă i.v. în stările de acidoză metabolică (ex. : în coma acidocetozică din diabetul zaharat).

NN = nou-născut = sugarul în primele 28 de zile de viață.

NPEV = nutriție parenterală endovenoasă

O_2 = oxigen, – element gazos cu masa atomică 16, componentul vital al aerului atmosferic (20,90 %), indicat în toate cazurile de insuficiență respiratorie și în procedurile de reanimare cardio-respiratorie, sub formă de inhalații pe mască, prin sondă nazofaringiană sau sondă endotraheală etc.

OMS = Organizația Mondială a Sănătății

ORL = otorinolaringologie

OTC = *over the counter [lb.engl.]* = medicamente care pot fi eliberate din farmacie fără prescripție medicală

PEV = perfuzie endovenoasă (= intravenoasă)

PEVC = perfuzie endovenoasă continuă (durată 12-24 de ore sau mai mult)

PPC = plasmă proaspătă congelată. Se perfuzează i.v. după decongelare și încălzire la temperatura corpului. Odată decongelată, dacă nu este administrată, NU se mai poate recongela, se aruncă!

P.P.D. = *protein purified derivative [lb.engl.]* = derivatul purificat proteic al tuberculinei, utilizat sub formă de IDR pentru depistarea alergiei tuberculoase

PVC = *polyvinyl chloride* = clorură de polivinil, – polimer sintetic utilizat pentru ambalaje

® = *registered mark [lb.engl.]* = marcă înregistrată (ca denumire comercială)

RAA = reumatism articular acut, – boală produsă de streptococul β-hemolitic grupa A (= Streptococcus pyogenes) și care „linge articulațiile și mușcă inima".

RMN = rezonanță magnetică nucleară, investigație imagistică de mare finețe

ROR = rujeolă + oreion + rubeolă = abreviere pentru vaccinul opțional care se poate face la copii în scop profilactic față de aceste trei boli infecto-contagioase.

Rp = *recipe [lb.latină]* = primește! preia! (solicitare adresată farmacistului, se înscrie la începutul unei prescripții medicale)

Rx (în țările de limbă engleză) = medicament care se eliberează numai pe bază de prescripție medicală

RUV = raze ultraviolete

s.c. = subcutanat

Se = seleniu, – element chimic cu caracter semimetalic, valența variabilă (II, IV sau VI), masa atomică 79, având în organism rolul de oligoelement [→ cap.8, § 8.5.]

SF = ser fiziologic = soluție clorură de sodiu 0,9 % (care este izotonă)

SG 5 % = soluție de glucoză 5 % (care este izotonă)

SG 10 % = soluție glucozată 10 % (care este hipertonă)

SIDA = *syndrome immunodeficitaire acquis [lb.franc.]* = sindromul imunodeficitar dobândit [→ AIDS]

Simpt. = simptomatologie

s.l. = sublingual (cale de administrare a unor medicamente ; ex. : nitroglicerina)

SNC = sistemul nervos central

SNV = sistemul nervos vegetativ

sol. = soluție

STH = somatotrop hormone (= growth hormone = GH) [lb.engleză] = hormonul somatotrop (hormonul de creștere) secretat de hipofiza anterioară sub acțiunea hormonului corespunzător din hipotalamus (care se numește *GH releasing hormone* = hormonul eliberator de hormon de creștere)

sup. = superior

TBC (sau TB) = tuberculoză

™ = *trade mark [lb.engl.]* = marcă comercială înregistrată

Trat. = tratament

u. = unități

U.I. = unități internaționale

ung. = unguent
U.S.P. = *United States Pharmacopeea [lb.engleză]* = Farmacopeea Statelor Unite
vit. = vitamina, vitamine
WHO = *World Health Organization [lb.engleză]* = Organizația Mondială a Sănătății (OMS)
Zn = zinc = element chimic cu caracter metalic, bivalent, masa atomică 65, având în organism rolul de oligoelement.
→ poate avea mai multe înțelesuri: „Consultă……!"; «Vezi și …..!»; «se transformă în.....»; «acționează asupra.....»; «produce.....»; «determină……..»
[ ] parantezele drepte sunt folosite pentru denumirile în limba engleză sau în alte limbi străine, pentru codul ATC al medicamentelor și pentru trimiteri la alte părți din volum.

CUPRINS

Cuvânt introductiv v
Abrevieri, acronime și simboluri [*Abbreviations, acronyms and symbols*] x

Secțiunea I:
FARMACOLOGIE GENERALĂ
[Unit one: GENERAL PHARMACOLOGY]

1. NOȚIUNI INTRODUCTIVE [*Introductory data*] 1
1.1. Domeniul și ramurile farmacologiei [*Field and branches of pharmacology*] 1
1.2. Clasificarea medicamentelor după sistemul ATC [*Anatomical, Therapeutic, Chemical Classification System*] 3
1.3. Preparate și produse farmaceutice [*Pharmaceutical preparations and products*] 5
1.4. Măsuri și echivalențe folosite pentru medicamente [*System of drug weights and measures*] 6
1.5. Farmacologia alopată, farmacologia homeopată și medicina alternativă [*Allopathy, homeopathy and alternative medicine*] 7
1.6. Grupe importante de substanțe din farmacoterapie și toxicologie [*Main groups of substances in pharmacotherapeutics and toxicology*] 8
1.6.1. Alcaloizii 8
1.6.2. Glicozizii 10
1.6.3. Flavonoidele (flavinele) 11
1.6.4. Pectinele 11
1.6.5. Saponinele 11

2. FARMACOGRAFIE [*Pharmacography*] 12
2.1. Nomenclatura medicamentelor. [*Drug nomenclature*] 13
2.2. Preparate și forme farmaceutice [*Pharmaceutical preparations and dosage forms*] 15
2.2.1. Forme farmaceutice solide [*Drugs in solid state*] 15

2.2.1.1. Pentru uz intern (calea orală) 15
2.2.1.2. Pentru administrare prin mucoase externe 17
2.2.1.3. Pulberi liofilizate pentru preparat soluții și suspensii injectabile 17
2.2.2. Forme farmaceutice semisolide [*Drugs in semisolid state*] 17
2.2.3. Forme farmaceutice lichide [*Drugs in fluid state*] 18
2.2.3.1. Pentru uz intern (calea orală) 19
2.2.3.2. Pentru uz injectabil 21
2.2.3.3. Pentru uz extern. 23
2.2.4. Forme farmaceutice gazoase sau folosite prin inhalare [*Drugs in gaseous state or used by inhalation*] 23
2.2.5. Forme farmaceutice pentru administrare rectală [*Drugs for rectal route*] 24
2.3. Reguli de prescriere a medicamentelor [*Rules for the medical prescription*] 24
2.3.1. Pentru farmacii în circuit deschis 24
2.3.2. Pentru foaia de tratament la bolnavii spitalizați 26
2.4. Dozarea (posologia) medicamentelor [*Drugs dosage (posology)*] 26

3. FARMACOCINETICĂ [*Pharmacokinetics*] 30
3.1. Absorbția, circuitul și distribuția medicamentelor [*Drug absorption, movement and distribution throughout the organism*] 30
3.1.1. Absorbția medicamentelor [*Drug absorption*] 31
3.1.1.1. Absorbția medicamentelor de uz sistemic [*Absorption of the drugs for systemic use*] 31
3.1.1.2. Absorbția medicamentelor de uz topic [*Absorption of topical agents*] 33
3.1.2. Cinetica și distribuția medicamentelor în organism [*Kinetics and distribution of absorbed drugs*] 33
3.2. Metabolizarea și epurarea (excreția) medicamentelor [*Drugs metabolism and excretion*] 35
3.3. Principalii parametri utilizați în farmacocinetică [*Main parameters used in pharmacokinetics*] 36
3.3.1. Biodisponibilitatea [*Bioavailability*] 36
3.3.2. Timpul de înjumătățire (T1/2) [*Half-life time*] 37
3.3.3. Peak-ul (picul seric, vârful de concentrație maximă plasmatică) [*Peak (the highest plasma concentration level)*] 37
3.3.4. Clearance-ul plasmatic (coeficientul de epurare) [*Plasma clearance (coefficient of removal)*] 38

4. FARMACODINAMIE ȘI FARMACOLOGIE MOLECULARĂ [*Pharmacodynamics and molecular pharmacology*] 39
4.1. Farmacoreceptorii [*Pharmacoreceptors*] 40
4.2. Autacoizii [*Autacoids*] 43
4.2.1.Histamina [*Histamine*] 44
4.2.2. Bradikinina [*Bradykinin*] 45
4.2.3. Serotonina (5-hidroxitriptamina = 5-HT) [*Serotonin*] 45
4.2.4. Sistemul renină-angiotensină-aldosteron [*Renin-angiotensin-aldosterone system*] 46
4.2.5. Endotelina 47
4.2.6. Prostaglandinele [*Prostaglandins*] 48
4.2.7. Prostaciclina [*Prostacyclin*] 49
4.2.8. Tromboxanul A2 [*Thromboxane A2*] 49
4.2.9. Leucotrienele [*Leukotrienes*] 49
4.2.10. Factorul activator plachetar (*PAF = platelet activating factor*) 49
4.3. Transferul prin membrane [*Membrane transfer*] 50
4.4. Neurotransmițătorii [*Neurotransmitters*] 51

5. ADMINISTRAREA MEDICAMENTELOR [*Drug administration*] 56
5.1. Reguli generale [*General rules*] 57
5.2. Căi și tehnici de administrare [*Routes and technics of administration*] 58
5.2.1. Administrarea medicamentelor de uz sistemic [*Systemic drug administration*] 58
5.2.1.1. Administrarea pe cale gastrointestinală [*Administration techniques by gastrointestinal tract*] 58
5.2.1.2. Administrarea pe căile respiratorii [*Administration by respiratory tract*] 63
5.2.1.3. Administrarea prin sisteme transdermice [*Transcutaneous (transdermal) administration*] 65
5.2.1.4. Administrarea sub formă injectabilă [*Administration by injection*] 65
5.2.2. Administrarea medicamentelor de uz local (topic) [*Administration of topical medication*] 73
5.2.2.1. Administrarea tratamentului topic în dermatologie (exemple) [*Topical medication in dermatology*] 73
5.2.2.2. Administrarea tratamentului topic în ginecologie (exemple) [*Topical medication in gynecology*] 73
5.2.2.3. Administrarea tratamentului local în afecțiuni ORL [*Nasal & otic agents administration*] 74
5.2.2.4. Administrarea tratamentului local în oftalmologie [*Ophtalmic agents administration*] 75

6. FARMACOLOGIA SISTEMULUI NERVOS VEGETATIV [*Pharmacology of the autonomic nervous system*] 76
§ STRUCTURA SISTEMULUI NERVOS VEGETATIV (SNV) [*The autonomic nervous system structure*] 77
6.1. Sistemul nervos simpatic și domeniul adrenergic [*The sympathetic nervous system & the adrenergic field*] 77
6.1.1. Receptorii adrenergici ai sistemului nervos simpatic și substanțe din domeniul adrenergic [*Adrenergic receptors and neurotransmitters*] ... 79
6.1.2. Agoniști adrenergici (= medicamente simpatomimetice) [*Adrenergic agonists, adrenergic agents*] 80
6.1.3. Blocante adrenergice (= antiadrenergice = antagoniști ai receptorilor adrenergici = medicamente simpatolitice) [*Adrenergic antagonists*] 86
6.2. Sistemul nervos parasimpatic și domeniul colinergic [*The parasympathetic nervous system & the cholinergic field*] 88
6.2.1. Agoniști ai receptorilor colinergici (= parasimpatomimetice) și substanțe anticolinesterazice [*Cholinergic agonists & anticholinesterase agents*] 89
6.2.1.1. Medicamente parasimpatommimetice [*Cholinergic agents*] 89
6.2.1.2. Medicamente și substanțe anticolinesterazice [*Anticholinesterase agents*] 90
6.2.2. Medicamente anticolinergice (= parasimpatolitice) [*Cholinergic blocking agents*] 91
6.3. Substanțe ganglionare [*Ganglionic blocking agents*] 92
6.3.1. Substanțe nicotinice 92
6.3.2. Ganglioplegice 92

Secțiunea a II-a:
FARMACOTERAPIE
[Unit two: PHARMACOTHERAPY]

7. MEDICAȚIA APARATULUI DIGESTIV [*Drugs used in digestive disorders*] 96
7.1. Medicația antiacidă și antiulceroasă [*Antacids and antipeptic ulcer agents*] 97
7.1.1. Antiacide [*Antacids*] 97
7.1.1.1. Compuși de magneziu (Mg) 97
7.1.1.2. Compuși de aluminiu (Al) 97
7.1.1.3. Compuși de calciu (Ca) 98
7.1.1.4. Combinații de aluminiu, calciu și magneziu. 98
7.1.1.5. Bicarbonatul de sodiu (NaHCO3), ... 98
7.1.1.6. Combinații de antiacide cu antiflatulente. 98

7.1.2. Antihistaminice H2 [*Antihistamines H2*] 98
7.1.3. Inhibitori ai pompei de protoni [*Proton pump inhibitors*] 99
7.1.4. Strategia terapeutică în ulcerul gastroduodenal produs de *Helicobacter Pylori* 99
7.2. Antispastice și alte produse indicate în tulburări funcționale gastrointestinale [*Antispasmodics & other drugs used in gastrointestinal functional disorders*] 101
7.2.1. Anticolinergice sintetice [*Synthetical anticholinergics*] 101
7.2.2. Papaverină și derivați [*Papaverine & derivatives*] 101
7.2.3. Antiflatulente (medicație antimeteorism) [*Antiflatulents (antimeteorism medication)*] 102
7.2.4. Alcaloizi din belladonna [*Alkaloids from belladonna*] 102
7.2.5. Combinații de anticolinergice cu antispastice și analgezice [*Combinations including anticholinergics, antispasmodics and analgesics*] 102
7.2.6. Propulsive (Prokinetice) [*Prokinetics*] 103
7.3. Antivomitive (antiemetice) [*Antiemetics*] 103
7.3.1. Prokinetice antivomitive [*Antiemetic prokinetics*] 103
7.3.2. Antagoniști ai serotoninei [*Serotonin antagonists*] 103
7.3.3. Antiemetice cu alte mecanisme de acțiune [*Other antiemetics*] 104
7.3.4. Suplimente alimentare cu acțiune antiemetică [*Food supplements with antiemetic property*] 104
7.3.5. Antiemetice utilizate în cursul sarcinii [*Antiemetics in pregnancy*] ... 104
7.4. Laxative [*Laxatives*] 104
7.5. Antidiareice [*Antidiarrheals*] 107
7.5.1. Medicația antiinfecțioasă a tubului digestiv [*Antiinfectious agents for gastrointestinal tract*] 107
7.5.1.1. Antibiotice și chimioterapice 107
7.5.1.2. Microorganisme antidiareice 108
7.5.2. Medicația adsorbantă [*Adsorbent agents*] 108
7.5.3. Inhibitorii de enkefalinază [*Enkephalinasis inhibitors*] 108
7.5.4. Antipropulsive [*Antipropulsive agents*] 109
7.5.5. Eubiotice 109
7.5.6. Strategia terapeutică în gastroenteritele acute grave 109
7.6. Antiinflamatoare intestinale [*Intestinal antiinflammatory drugs*] 110
7.7. Produse conținând enzime digestive [*Products containing digestive enzymes*] 111
7.8. Medicamente pentru afecțiuni hepato-biliare [*Drugs to improve hepato-biliary function*] 112
7.8.1. Terapia căilor biliare [*Medication of bile ducts*] 112
7.8.1.1. Preparate cu acizi biliari și săruri biliare 112
7.8.1.2. Preparate pe bază de terpene 112

7.8.2. Medicamente hepatoprotectoare [*Hepatoprotective agents*] 113
7.8.2.1. Pe bază de arginină 113
7.8.2.2. Pe bază de acid aspartic 113
7.8.2.3. Pe bază de anumiți aminoacizi esențiali: 113
7.8.2.4. Pe bază de silibină 113
7.8.2.5. Pe bază de fosfolipide esențiale 113
7.8.2.6. Pe bază de vitamine: 114

8. MEDICAȚIA BOLILOR DE NUTRIȚIE ȘI METABOLISM [*Drugs used in nutritional and metabolic disorders*] 115
8.1. Medicația antiobezitate [*Antiobesity drugs*] 117
8.1.1. Medicamente antiobezitate cu acțiune centrală [*Centrally acting antiobesity drugs*] 117
8.1.2. Medicamente antiobezitate cu acțiune periferică [*Peripherally acting antiobesity drugs*] 118
8.1.3. Produse naturiste în tratamentul obezității 118
8.1.4. Sindromul metabolic [*Metabolic syndrome*] 118
8.1.5. Strategia terapeutică în obezitate 118
8.2. Medicația hipolipemiantă [*Hypolipidemic agents*] 119
8.2.1. Statine (inhibitori ai enzimei hidroxi 3-metil-glutaril coenzima A reductaza) [*Statins*] 120
8.2.2. Fibrați [*Fibrates*] 121
8.2.3. Acid nicotinic și derivați [*Niacine and derivatives*] 121
8.2.4. Derivați de acizi grași tip omega-3 [*Derivatives of type ω-3 fatty acids*] 121
8.3. Medicația antidiabetică [*Antidiabetic agents*] 121
8.3.1. Insuline și analogi insulinici [*Insulin & insulinic analogs*] 122
8.3.1.1. Insuline cu acțiune rapidă (Insuline Regular) 124
8.3.1.2. Analogi ai insulinei cu acțiune rapidă 124
8.3.1.3. Insuline cu acțiune intermediară și lentă 125
8.3.1.4. Insuline cu acțiune prelungită (ultralentă) 125
8.3.1.5. Insuline premixate și analogi cu debut rapid și acțiune prelungită 126
8.3.1.6. Tehnica de administrare a insulinei 126
8.3.2. Antidiabetice (hipoglicemiante) orale [*Oral antidiabetics*] 129
8.3.2.1. Sulfonamide antidiabetice 129
8.3.2.2. Biguanide 129
8.3.2.3. Tiazolidindione (glitazone) 130
8.3.2.4. Gliptine 130
8.3.2.5. Glinide 130
8.3.3. Strategia terapeutică în diabetul zaharat 130

8.4. Vitamine [*Vitamins*] 131
8.4.1. Vitamine liposolubile [*Fat-soluble vitamins*] 131
8.4.2. Vitamine hidrosolubile [*Water-soluble vitamins*] 134
8.4.3. Factori vitamin-like (asemănători vitaminelor) [*Vitamin-like factors*] 139
8.4.4. Strategia terapeutică în rahitismul carențial vitamino-sensibil 139
8.5. Substanțe minerale [*Minerals*] 140
8.5.1. Macrominerale [*Macrominerals*] 141
8.5.2. Oligoelemente (microelemente minerale) [*Microminerals*] 145
8.6. Produse pentru nutriția clinică enterală [*Products for enteral nutrition*] 147
8.7. Soluții și emulsii pentru nutriția (alimentația) parenterală endovenoasă [*Solutions & emulsions for parenteral nutrition*] 149
8.8. Antioxidanți și suplimente alimentare [*Antioxidants and food supplements*] 152
8.8.1. Antioxidanți din surse naturale [*Antioxidants from natural sources*] 152
8.8.2. Produse farmaceutice cu suplimente alimentare (antioxidanți, vitamine, substanțe minerale) [*Pharmaceutical products containing food supplements*] 153

9. MEDICAȚIA SÂNGELUI ȘI A ORGANELOR HEMATOPOIETICE [*Drugs affecting the hematologic system*] 154
9.1. Medicația antianemică [*Antianemic agents*] 156
9.1.1. Produse pe bază de fier («terapia marțială») [*Products containing iron*] 156
9.1.2. Alte produse antianemice [*Other antianemic products*] 157
9.1.2.1. Vitamine 157
9.1.2.2. Preparate de eritropoetină 158
9.2. Medicația antihemoragică [*Antihemorrhagic agents*] 158
9.2.1. Hemostatice sistemice [*Hemostatics for systemic use*] 159
9.2.1.1. Hemostatice capilare și vitamina K 159
9.2.1.2. Factori ai coagulării (inclusiv unele preparate antihemofilice). 160
9.2.2. Hemostatice pentru uz local [*Local hemostatics*] 161
9.3. Medicamente antitrombotice [*Antithrombotic therapy*] 161
9.3.1. Antiagregante plachetare [*Platelets antiaggregation agents*] 161
9.3.2. Anticoagulante orale (antagoniști ai vitaminei K) [*Oral anticoagulants*] 162
9.3.3. Clasa heparine [*Heparins*] 164
9.3.3.1. Heparine standard (nefracționate) cu efect anticoagulant și antitrombotic 164

9.3.3.2. Heparine cu masă moleculară mică [*LMWH = low molecular weight heparins*] 164
9.3.4. Enzime fibrinolitice și trombolitice [*Fibrinolytic and thrombolytic enzymes*] 166
9.3.5. Inhibitori direcți ai trombinei [*Directly thrombin inhibitors*] 166
9.3.6. Inhibitori direcți ai factorului Xa (= factorul Stuart-Prower activat) [*Directly factor Xa inhibitors*] 167
9.3.7. Alte antitrombotice [*Other antithrombotics*] 167
9.3.8. Strategia terapeutică în accidentul vascular cerebral (AVC, stroke) ischemic 167
9.4. Produse și derivate de sânge [*Blood and blood derivatives*] 168
9.4.1. Produse sanguine labile (PSL) [*Labile blood products*] 168
9.4.2. Incidente și complicații posttransfuzionale [*Transfusion reactions*] 170
9.4.3. Diferiți factori de coagulare din sânge [*Some blood coagulation factors*] 171
9.5. Soluții macromoleculare substituente de plasmă [*Plasma expander*] 171

10. MEDICAȚIA APARATULUI CARDIOVASCULAR [*Drugs to treat cardiovascular system disorders*] 173
10.1. Cardiotonice digitalice (glicozizii cardiotonici) [*Digitalis (cardiac glycoside)*] 176
10.1.1. Digoxina [*Digoxin*] 176
10.1.2. Strategia terapeutică în insuficiența cardiacă congestivă acută 178
10.2. Stimulente cardiace: agenți adrenergici și dopaminergici, inhibitori ai fosfodiesterazei [*Cardiac stimulants*] 179
10.3. Medicamente antiaritmice [*Antiarrhythmic agents*] 180
10.3.1. Antiaritmice clasa I A 181
10.3.2. Antiaritmice clasa I B 181
10.3.3. Antiaritmice clasa I C 182
10.3.4. Antiaritmice clasa a II-a 182
10.3.5. Antiaritmice clasa a III-a 183
10.3.6. Alte antiaritmice [*Other antiarrhythmics*] 183
10.4. Medicamente indicate în cardiopatia ischemică [*Drugs used in ischemic heart disease*] 186
10.4.1. Vasodilatatoare coronariene [*Coronary vasodilators*] 186
10.4.2. Beta-blocante adrenergice indicate în cardiopatia ischemică cronică [*Beta –adrenergic blockers used in chronic ischemic heart disease*] 186
10.4.3. Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) indicați în cardiopatia ischemică cronică [*Angiotensin conversion enzyme*

inhibitors used in chronic ischemic heart disease] 188
10.4.4. Blocante selective ale canalelor de calciu cu efecte cardiace directe [*Calcium channel blockers with direct cardiac effect*] 189
10.4.4.1. Derivați de fenilalchilamină 189
10.4.4.2. Derivați de benzotiazepină 189
10.4.5. Strategia terapeutică în infarctul miocardic 189
10.5. Medicația antihipertensivă [*Antihypertensive agents*] 190
10.5.1. Antiadrenergice cu acțiune centrală [*Centrally acting adrenergic blockers*] 191
10.5.2. Antiadrenergice cu acțiune periferică [*Peripheral acting adrenergic blockers*] 191
10.5.3. Antagoniști ai receptorilor endotelinei [*Antagonists of the endotelin receptors*] 191
10.5.4. Betablocante adrenergice neselective [*Unselective adrenergic beta-blocking agents*] 194
10.5.5. Betablocante adrenergice β1-selective [*β1-selective adrenergic blockers*] 194
10.5.6. Betablocante adrenergice cu acțiune α-blocantă [*β-adrenergic blockers with α-blocking action*] 195
10.5.7. Blocante selective ale canalelor de calciu cu efecte principale vasculare [*Calcium channel blockers as antihypertensive agents*] 195
10.5.8. Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) [*Angiotensin conversion enzime inhibitors (ACEI)*] 195
10.5.9. Antagoniști ai angiotensinei II [*Angiotensin II antagonists*] 196
10.5.10. Diuretice cu efect antihipertensiv [*Antihypertensive diuretics*] ... 196
10.5.11. Inhibitori ai reninei [*Renin inhibitors*] 197
10.5.12. Vasodilatatoare directe (musculotrope) [*Directly vasodilating agents*] 198
10.5.13. Combinații ale medicamentelor antihipertensive [*Combined antihypertensive agents*] 198
10.5.13.1. Antagoniști ai angiotensinei II + diuretice 199
10.5.13.2. Antagoniști ai angiotensinei II + blocante ale canalelor de calciu 199
10.5.14. Produse naturiste antihipertensive 199
10.6. Strategia terapeutică în HTA esențială (HTA primară) 199

11. MEDICAȚIA DERMATOLOGICĂ [*Integumentary system agents*] 201
11.1. Medicamente antiinfecțioase de uz topic dermatologic [*Antiinfectious agents for topical use in dermatology*] 202
11.1.1. Antibiotice și chimioterapice antibacteriene de uz topic [*Antimicrobial agents for topical use*] 202

11.1.2. Antivirotice pentru aplicații locale [*Antiviral agents for topical use*] 203
11.1.3. Clasificarea dermatomicozelor (dermatofitozelor) după localizare...203
11.1.4. Antifungice pentru aplicații locale [*Antimycotic agents for topical use*] 203
11.2. Antifungice pentru uz sistemic în dermatologie [*Antimycotic agents for systemic use*] 205
11.3. Corticosteroizi de uz topic dermatologic [*Corticosteroids as integumentary sistem agents*] 206
11.4. Antiseptice și dezinfectante pentru piele [*Antiseptics and disinfectants for integumentary system*] 206
11.5. Produse pentru plăgi și ulcere ale pielii [*Products for wounds and cutaneous ulcer*] 206
11.6. Medicamente antipsoriazice [*Antipsoriasis agents*] 206
11.7. Produse antiacneice [*Antiacne agents*] 209
11.7.1. Antiacneice de uz sistemic [*Antiacne agents for systemic use*] 209
11.7.2. Antiacneice de uz topic (aplicații locale pe piele) [*Antiacne agents for topical use*] 209

12. MEDICAȚIA APARATULUI URINAR [*Drugs for the the urinary tract*] 210
12.1. Diuretice [*Diuretic agents*] 210
12.1.1. Diuretice de intensitate redusă [*Diuretic agents with low intensity effect*] 212
12.1.1.1. Tiazide 212
12.1.1.2. Sulfonamide diuretice 212
12.1.2. Diuretice puternice (de ansă) [*Loop diuretic agents*] 212
12.1.3. Diuretice economisitoare de potasiu [*Potassium-sparing diuretic agents*] 213
12.2. Antilitiazice urinare [*Drugs used in nephro- and urolithiasis*] 213
12.3. Antispastice urinare [*Antispasmodic agents for urinary tract disorders*] 214
12.3.1. Antispastice musculotrope 214
12.3.2. Antispastice neurotrope 214
12.3.3. Asociații de antispastice + analgezice 214
12.4. Protectoare ale tractului urinar [*Urinary tract protectors*] 214

13. MEDICAȚIA APARATULUI GENITAL FEMININ [*Drugs for the female genital system*] 216
13.1. Medicatia antiinfecțioasă de uz local ginecologic [*Antiinfectious agents for gynecological use*] 216

13.2. Ocitocice și prostaglandine [*Oxytocic agents and prostaglandins*] 218
13.2.1. Ocitocice 218
13.2.2. Prostaglandine 219
13.3. Simpatomimetice tocolitice [*Tocolytic sympathomimetic agents*] 219
13.4. Contraceptive locale [*Local contraceptives*] 219
13.5. Contraceptive hormonale sistemice [*Systemic hormonal contraceptives*] 219
13.5.1. Progestogeni și estrogeni (combinații fixe) 219
13.5.2. Progestogeni și estrogeni (preparate secvențiale) 220
13.5.3. Progestogeni (neasociați) 220

14. MEDICAȚIA GLANDELOR ENDOCRINE (HORMONI PENTRU ADMINISTRARE SISTEMICĂ) [*Drugs to treat endocrine disorders (hormones for systemic use)*] 221
14.1. Hormoni hipotalamici [*Hypothalamic hormones*] 224
14.1.1. Hormonii naturali secretați de hipotalamus și domeniul lor de acțiune 224
14.1.2. Hormoni hipotalamici livrați de industria farmaceutică 225
14.1.2. 1.Hormoni anticreștere 225
14.1.2.2. Hormoni antigonadotropin releasing 225
14.2. Hormonii hipofizari anteriori [*Anterior pituitary gland hormones*] 225
14.3. Hormonii hipofizari posteriori [*Posterior pituitary gland hormones*] ...228
14.4. Hormoni corticosteroizi de uz sistemic [*Corticosteroid hormones for systemic use*] 229
14.4.1. Hormoni mineralocorticoizi [*Mineralocorticoids*] 229
14.4.2. Hormoni glucocorticoizi [*Glucocorticoids*] 229
14.4.2.1. Glucocorticoizi de uz sistemic 230
14.4.2.2. Glucocorticoizi injectabili de uz local 234
14.5. Medicația glandei tiroide [*Drugs to improve thyroid gland function*] ..234
14.5.1. Hormonii tiroidieni [*Thyroid hormones*] 234
14.5.2. Preparate antitiroidiene [*Antithyroid agents*] 234
14.5.2.1. Derivați de imidazol: 234
14.5.2.2. Preparate pe bază de iod (iodoterapice) 235
14.6. Medicația glandelor paratiroide [*Drugs to improve parathyroid glands function*] 235
14.6.1. Hormonul paratiroidian [*Parathyroid hormone (PTH)*] 235
14.6.2. Antihormoni paratiroidieni [*Antiparathyroid agents*] 235
14.6.2.1. Preparate pe bază de calcitonină 235
14.6.2.2. Alte preparate antiparatiroidiene 235
14.7. Hormoni androgeni și antiandrogeni [*Androgenic hormones & antiandrogen agents*] 236
14.7.1. Hormoni androgeni [*Androgenic hormones*] 236

14.7.2. Antiandrogeni [*Antiandrogens*] 238
14.7.3. Medicamente indicate în hipertrofia benignă de prostată (HBP)] [*Drugs used in benign prostatic hypertrophy*] 238
14.7.3.1. Blocante α1-adrenergice 238
14.7.3.2. Inhibitori ai testosteron-5α-reductazei 238
14.7.3.3. Produse homeopate 239
14.7.3.4. Produse naturiste 239
14.8. Hormoni estrogeni [*Estrogens*] 240
14.9. Hormoni progestogeni [*Progestagens*] 241
14.9.1. Derivați de pregnen [*Pregnane derivatives*] 242
14.9.2. Derivați de pregnadien [*Pregnadien derivatives*] 242
14.9.3. Derivați de estren [*Estren derivatives*] 242
14.10. Stimulante ale ovulației [*Ovulation stimulants*] 242
14.10.1. Gonadotropine [Gonadotropins] 242
14.10.2. Stimulante sintetice ale ovulației [*Synthetic ovulation stimulants*] 243
14.11. Reglarea hormonală a ciclului menstrual [*Hormonal coordination of menstrual cycle*]. 243
14.12. Pancreasul endocrin (hormonii pancreatici) [*Endocrine pancreas (pancreatic hormones)*] 245

15. PRODUSE ANTIINFECȚIOASE DE UZ SISTEMIC [*Antiinfectious agents for systemic use*] 246
§ Clasificarea germenilor bacterieni (a «microbilor») [*Bacteria classification*] 247
15.1. Agenți antimicrobieni (antibiotice & chimioterapice) [*Antibacterial agents*] 247
§ Superclasa beta-lactamine [*Betalactam antibiotics*] 252
15.1.1. Clasa peniciline [*Penicillin group*] 252
15.1.1.1. Peniciline naturale (sensibile la β-lactamază) 252
15.1.1.2. Peniciline de semisinteză rezistente la β-lactamază (izoxazolilpeniciline, peniciline antistafilococice) 255
15.1.1.3. Peniciline cu spectru larg (aminopeniciline) și combinații ale acestora 255
15.1.1.4. Acilaminopeniciline (ureidopeniciline) 259
15.1.1.5. Carboxipeniciline 259
15.1.2. Clasa Monobactami [*Monobactames = Monocyclic Bacterially Producted Betalactam Antibiotics*] 259
15.1.3. Clasa Carbapeneme 260
15.1.4. Clasa Cefalosporine [*Cephalosporin group*] 260
15.1.4.1. Cefalosporine de generația I 260
15.1.4.2. Cefalosporine de generația a II-a 264

15.1.4.3. Cefalosporine de generația a III-a 264
15.1.4.4. Cefalosporine de generația a IV-a parenterale 265
15.1.5. Clasa macrolide cu grupa azalide [*Macrolides*] 266
15.1.6. Clasa ketolide 266
15.1.7. Clasa lincosamide [*Lincosamides*] 266
15.1.8. Clasa aminoglicozide [*Aminoglicoside group*] 267
15.1.9. Clasa fenicoli (Amfenicoli) 267
15.1.10. Clasa cicline (Tetracicline) [*Tetracyclines*] 270
15.1.11. Clasa glicopeptide [*Glycopeptid group*] 270
15.1.12. Clasa polimixine [*Polymyxin group*] 270
15.1.13. Clasa chinolone [*Quinolones*] 271
15.1.13.1. Fluorochinolone 271
15.1.13.2. Alte chinolone 271
15.1.14. Derivați de imidazol [*Imidazol derivatives*] 271
15.1.15. Derivați de nitrofuran [*Nitrofuran derivatives*] 272
15.1.16. Clasa oxazolidinone 272
15.1.17. Clasa rifamicine [*Rifamycin group*] 272
15.1.18. Combinații ale sulfonamidelor [*Sulfanilamides in combinations*] 274
15.1.19. Antimicobacteriacee (antituberculoase) [*Tuberculostatics*] 274
15.2. Antivirotice de uz sistemic [*Antiviral agents for systemic use*] 275
15.2.1. Antigripale [*Anti-influenza agents*] 275
15.2.1.1. Amine ciclice 275
15.2.1.2. Inhibitori de neuraminidază 275
15.2.1.3. Produse antigripale homeopate 275
15.2.2. Antivirale antihepatitice [*Antihepatitic virus agents*] 275
15.2.3. Nucleozide și nucleotide active pe herpesvirusuri și virusuri înrudite [*Nucleosides & nucleotides antiherpes viruses and related viruses*] 276
15.2.4. Medicația antiretrovirală [*Antiretroviral drugs; A.I.D.S.-related antiviral agents*] 276
15.2.4.1. Inhibitori nucleozidici (analogi nucleozidici) și nucleotidici ai reverstranscriptazei [*Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs) and nucleotide reverse transcriptase inhibitors [NtRTIs]*] 277
15.2.4.2. Inhibitori nenucleozidici ai reverstranscriptazei [*Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs)*] 278
15.2.4.3. Inhibitori de protează [*Protease Inhibitors (PIs)*] 278
15.2.4.4. Inhibitori de fuziune [*Fusion Inhibitors (FIs). Entry Inhibitors*] 278
15.2.4.5. Inhibitori de integrază [*Integrase Inhibitors (II). Integrase Nuclear Strand Inhibitors (INSIs)*] 279
15.2.4.6. Antagoniștii CCR5 [*CCR5 Antagonists*] 279

15.2.4.7. Combinații ale medicamentelor antiretrovirale (denumiri comerciale) 279
15.2.4.8. Strategia terapeutică în infecția HIV (SIDA) [*Treatment guidelines in AIDS*] 279
15.3. Antifungice (antimicotice) [*Antifungal agents*] 280
15.3.1. Antifungice de uz sistemic [*Antifungal for systemic use*] 281
15.3.1.1. Antibiotice antifungice 281
15.3.1.2. Derivați de imidazol 281
15.3.1.3. Derivați de triazol 281
15.3.1.4.Derivați lipopeptidici semisintetici 282
15.3.2. Antifungice de uz local dermatologic [*Antifungal agents for topical use in dermatology*] 282
15.3.3. Antifungice de uz local ginecologic [*Antifungal agents for topical use in gynecology*] 282
§ Antibiotice, chimioterapice și antifungice cu difuziune în LCR [*Antibiotics and antifungals diffusible in CSF (cerebro-spinal fluid)*] 282
§ Instrucțiuni de păstrare, pregătire și administrare a unor produse antiinfecțioase injectabile [*Directions for preservation, preparation and administration of some injectable antiinfectious agents*] 284

16. PRODUSE BIOLOGICE FOLOSITE PENTRU IMUNIZARE [*Biological products used to immunization*] 286
16.1. Vaccinuri [*Vaccines*] 288
16.1.1. Calendarul vaccinărilor obligatorii în copilărie [*Recommended childhood immunization schedule*] 289
16.1.2. Vaccinuri bacteriene [*Bacterial vaccines*] 289
16.1.3. Vaccinuri virale [*Viral vaccines*] 293
16.1.4. Combinații de vaccinuri bacteriene și virale [*Combined bacterial and viral vaccines*] 295
16.1.5. Diverse alte produse pentru vaccinări [*Other vaccines*] 295
16.2. Imunoglobuline umane [*Human immunoglobulins*] 296
16.2.1. Imunoglobuline umane normale [*Human normal immunoglobulins*] 296
16.2.2. Imunoglobuline umane specifice [*Human specific immunoglobulins*] 296
16.3. Seruri heteroloage hiperimune [*Hyperimmune heterologous serum*] 297

17. IMUNOMODULATOARE [*Immunomodulators*] 298
17.1. Agenți imunostimulatori [*Immunostimulator agents*] 299
17.1.1. Interferonii [*Interferons*] 299
17.1.2. Factori de stimulare a coloniilor celulare [*Cell colonies stimulating factors*] 300

17.1.3. Diverse imunomodulatoare și citokine [*Some immunomodulators and cytokines*] 300
17.2. Agenți imunosupresori [*Immunosuppressor agents*] 301
17.2.1. Conceptul de boală autoimună [*Concept of autoimmune disease*] ..301
17.2.2. Imunosupresoare selective [*Selective immunosuppressor agents*] ..303
17.2.3. Inhibitori ai factorului de necroză tumorală α [*Inhibitors of α-tumoral necrosis factor*] 303
17.2.4. Inhibitori ai interleukinei [*Interleukine inhibitor factors*] 304
17.2.5. Inhibitori ai calcineurinei [*Calcineurine inhibitors*] 305
17.2.6. Imunosupresoare cu diverse indicații terapeutice [*Other immunosuppressor agents*] 305

18. ANTINEOPLAZICE (MEDICAMENTE ANTICANCEROASE) [*Antineoplastic agents*] 306
18.1. Citostatice (substanțe citotoxice) [*Cytostatic agents*] 308
§ Mecanismele de acțiune ale citostaticelor [*Cytostatic action ways*] 308
18.1.1. Antimetaboliți (analogi) [*Antimetabolite agents (analogues)*] 310
18.1.1.1. Analogi ai acidului folic 310
18.1.1.2. Analogi ai bazelor purinice 310
18.1.1.3. Analogi ai bazelor pirimidinice 311
18.1.2. Agenți alchilanți [*Alkilating agents*] 311
18.1.2.1. Derivați de azot-muștar 311
18.1.2.2. Alchilsulfonați 314
18.1.2.3. Derivați de nitrosouree 314
18.1.2.4. Triazine 314
18.1.3. Alcaloizi vegetali [*Vegetal alkaloids*] 315
18.1.3.1. Alcaloizi din Vinca rosea 315
18.1.3.2. Derivați de podofilotoxină 315
18.1.3.3. Taxani 315
18.1.4. Antibiotice cu acțiune citotoxică [*Antibiotic agents with cytotoxic properties*] 315
18.1.4.1. Antracicline: 315
18.1.4.2. Alte antibiotice citotoxice: 316
18.1.5. Enzime ale aminoacizilor celulari [*Enzymes of cellular aminoacids*] 317
18.1.6. Compuși platinați [*Platinum compounds*] 318
18.1.7. Metilhidrazine [*Methylhydrazine agents*] 318
18.1.8. Anticorpi monoclonali [*Monoclonal antibodies*] 318
18.1.9. Inhibitori de proteinkinază [*Proteinkinase inhibitors*] 319
18.1.10. Citostatice cu diferite mecanisme de acțiune [*Other cytostatic agents*] 319

18.1.11. Măsuri de precauție în cursul curelor de chimioterapie citostatică [*Caution during cytostatic chemotherapy*] 320
18.2. Terapia endocrină antineoplazică [*Antineoplastic endocrine therapy*] 322
18.2.1. Analogi ai hormonului de eliberare a gonadotrofinelor [*Analogues of gonadotropin releasing hormone*] 322
18.2.2. Antiestrogeni [*Antiestrogens*] 322
18.2.3. Antiandrogeni [*Antiandrogens*] 322
18.2.4. Inhibitori enzimatici [*Enzymatic inhibitors*] 322
18.3. Strategia terapeutică în neoplazii, în general [*Treatment guidelines commonly used in cancer*] 323

19. MEDICAȚIA APARATULUI LOCOMOTOR [*Drugs to treat musculo-skeletal disorders*] 324
19.1. Medicația antireumatismală [*Antirheumatic agents*] 326
19.1.1. Antiinflamatoare nesteroidiene (AINS)[*Nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs)*] 326
19.1.1.1. Antiinflamatoare nesteroidiene neselective de uz sistemic 328
19.1.1.2. Antiinflamatoare nesteroidiene de uz topic 330
19.1.1.3. Antiinflamatoare nesteroidiene selective (SNSAI): coxibe 330
19.1.2. Medicația artrozei (reumatismului degenerativ) [*Arthrosis medication*] 331
19.1.3. Glucocorticoizi cu indicații în boli reumatismale [*Glucocorticoid agents used in rheumatic diseases*] 332
19.1.4. Imunosupresive în reumatologie [*Immunosuppressor agents in rheumatology*] 333
19.1.5. Medicamente citotoxice (citostatice) cu indicații în reumatologie [*Cytostatic agents used in rheumatology*] 333
19.1.6. Derivați ai acidului aminosalicilic 333
19.1.7. Alte medicamente antireumatismale (Produse naturiste) [*Other antirheumatic drugs*] 333
19.2. Miorelaxante [*Neuromuscular blocking agents*] 334
19.2.1. Substanțe miorelaxante periferice [*Peripheral neuromuscular blocking agents*] 334
19.2.1.1. Curarizante depolarizante [*Depolarizing blocking agents*] 334
19.2.1.2. Curarizante antidepolarizante [*Nondepolarizing blocking agents*] 335
19.2.1.3. Toxina botulinică tip A (Dysport – flacon cu pulbere ptr. soluție inj. 5.000 UI). 335
19.2.2. Miorelaxante centrale [*Central neuromuscular blocking agents*] 335

19.3. Medicamente antigutoase [*Antigout agents*] 336
19.4. Medicația osteoporozei și a altor afecțiuni osoase decalcifiante [*Drugs used in osteoporosis and other bone decalcifications*] 336
19.4.1.Bifosfonati (exemple din produsele în circulație) [*Biphosphonates*] 336
19.4.2. Alte medicamente impotriva osteoporozei [*Other drugs used in osteoporosis*] 337

20. ANALGEZICE ȘI ANESTEZICE [*Analgesic and anesthetic agents*] 338
20.1. Date generale de algeziologie. mecanismul și clasificarea durerii [*Essential data of algesiology. Pathogenesis and classification of pain*] 338
20.2. Analgezice-antipiretice [*Analgesics & antipyretic agents*] 343
20.3. Analgezice opioide [*Opium and opioid analgesics*] 345
20.3.1. Alcaloizi naturali din opiu [*Opium analgesics*] 346
20.3.2. Opioide de sinteză [*Opioid analgesics*] 348
20.4. Anestezice generale [*General anesthetics*] 349
20.4.1. Anestezice generale inhalatorii [*Inhalational anesthetics*] 350
20.4.1.1. Hidrocarburi halogenate 350
20.4.1.2. Alte anestezice inhalatorii 350
20.4.2. Anestezice generale injectabile i.v. sau prin PEV [*Intravenous anesthetics*] 350
20.4.2.1. Barbiturice 350
20.4.2.2. Opioide 350
20.4.2.3. Alte anestezice generale administrabile i.v. 351
20.5. Anestezice locale [*Local anesthetics*] 351
20.6. Produse antimigrenă [*Antimigrainous agentss*] 353
20.6.1. Medicamente indicate în criza acută de migrenă [*Drugs used in migraine attack*] 353
20.6.2. Medicamente pentru profilaxia crizelor de migrenă [*Drugs used in migraine prophylaxis*] 353
20.7. Medicația antispastică (spasmolitice) [*Antispasmodic agents*] 354
20.7.1. Antispastice neurotrope [*Neurotropic antispasmodic agents*] 354
20.7.2. Antispastice musculotrope [*Musculotropic antispasmodic agents*] 354

21. MEDICAMENTE PENTRU BOLI NEUROLOGICE [*Drugs to treat neurologic disorders*] 356
21.1. Medicația antiepileptică [*Antiepileptic agents*] 357
21.1.1. Patogenia și formele clinice ale epilepsiei [*Pathogenesis and clinical types of epilepsy*] 357

21.1.2. Clasificarea medicamentelor antiepileptice [*Antiepileptic drugs classification*] 360
21.1.2.1. Derivați de acizi grași 361
21.1.2.2. Barbiturice 364
21.1.2.3. Benzodiazepine 364
21.1.2.4. Derivați de carboxamidă 364
21.1.2.5. Derivați de hidantoină 365
21.1.2.6. Derivați de succinimidă 365
21.1.2.7. Alte antiepileptice 365
21.1.3. Reguli și măsuri de precauție în tratamentul antiepileptic [*Rules and caution during antiepileptic treatment*] 365
21.1.4. Tratamentul de urgență al unei crize epileptice generalizate («grand mal») și al stării de rău epileptic [*Emergency treatment of a generalized epileptic attack*] 366
21.2. Medicația antiparkinsoniană [*Antiparkinsonian agents*] 367
21.2.1. Anticolinergice [*Anticholinergic agents*] 367
21.2.2. Dopaminergice [*Dopaminergic agents*] 367
21.2.2.1. DOPA și derivați 368
21.2.2.2. Agoniști dopaminici 368
21.2.2.3. Derivați de adamantan 368
21.2.2.4. Inhibitori ai monoaminooxidazei tip B 368
21.3. Medicația antivertigo [*Antivertigo agents*] 368

22. MEDICAȚIA PSIHOTROPĂ [Antipsychotic agents] 370
22.1. Medicamente psiholeptice [*Psycholeptic agents*] 371
22.1.1. Antipsihotice (neuroleptice) [*Neuroleptic agents*] 372
22.1.1.1. Antipsihotice tipice (convenționale) 372
22.1.1.2. Antipsihotice atipice 373
22.1.1.3. Strategia terapeutică în schizofrenie. 376
22.1.2.Compuși pe bază de litiu (Li) [*Lithium compounds*] 376
22.1.3. Anxiolitice (tranchilizante) [*Anxiolitics (tranquillizers)*] 376
22.1.4. Hipnotice si sedative [*Hypnotics and sedatives*] 377
22.2. Medicamente psihoanaleptice [*Psychoanaleptic agents*] 379
22.2.1. Antidepresive [*Antidepressants*] 379
22.2.2. Medicamente psihostimulante și nootrope [*Psychostimulants and nootropic agents*] 381
22.2.3. Medicația sindromului ADHD [*Attention deficite / Hyperactivity disorder*] 381
22.3. Medicamente antidemență [*Antidementia agents*] 383
22.3.1. Anticolinesterazice [*Anticholinesterase agents*] 383
22.3.2. Alte produse antidemență [*Other antidementia agents*] 383

23. SUBSTANȚE ANTIPARAZITARE ȘI INSECTICIDE [*Antiparasitic agents and insecticides*] 384
23.1. Protozoocide [*Antiprotozoa agents*] 384
23.2. Antihelmintice [*Antihelmintic agents*] 385
23.3. Ectoparaziticide [*Ectoparasiticide agents*] 389

24. MEDICAȚIA APARATULUI RESPIRATOR [*Drugs to treat respiratory disorders*] 390
24.1. Produse indicate în infecții acute și alergii ale căilor respiratorii superioare [*Drugs used in upper respiratory infections and allergies*] 391
24.1.1. Decongestionante ale mucoasei nazale [*Nasal decongestant*] 391
24.1.2. Antialergice [*Antiallergic agents*] 391
24.1.3. Produse antiinfecțioase pentru mucoasa bucofaringiană [*Drugs used in mouth & pharynx infections*] 392
24.2. Expectorante [*Expectorants*] 392
24.3. Mucolitice [*Mucolytic agents*] 392
24.4. Antitusive [*Antitussive agents*] 393
24.5. Medicația antiastmatică [*Antiasthmatic agents*] 393
24.5.1. Bronhodilatatoare beta-2 adrenergice [*Beta-2 adrenergic bronchodilators*] 394
24.5.1.1. Bronhodilatatoare β2-adrenergice selective 395
24.5.1.2. Combinații ale bronhodilatatoarelor β2-adrenergice cu alte antiastmatice: 395
24.5.2. Glucocorticoizi inhalatori [*Inhalant glucocorticoids*] 396
24.5.3. Anticolinergice inhalatorii [*Inhalant anticholinergic agents*] 397
24.5.4. Inhibitori ai degranulării mastocitare [*Mastocyte degranulation inhibitors*] 397
24.5.5. Medicamente antiastmatice de uz sistemic [*Antiasthmatic agents for systemic use*] 397
24.5.5.1. Antagoniști ai receptorilor pentru leucotriene 397
24.5.5.2. Derivați xantinici 397
24.5.5.3. Glucocorticoizi de uz sistemic 399
24.5.6. Strategia terapeutică în astmul bronșic 399

25. MEDICAȚIA ANTIALERGICĂ [*Antihistaminic agents*] 400
25.1. Alergeni și antigene [*Allergens and antigens*] 402
25.2. Manifestări alergice [*Allergic reactions*] 403
25.2.1. Manifestări alergice cutanate (alergodermii) [*Skin allergic response*] 403
25.2.2. Manifestări alergice respiratorii [*Respiratory allergic response*] 404

25.2.3. Manifestări alergice oculare [*Ophtalmic allergic response*].....404
25.2.4. Manifestări alergice digestive [*Gastrointestinal allergic response*] 405
25.2.5. Manifestări alergice sistemice grave [*Severe systemic allergic response*] 405
25.3. Antihistaminice de uz sistemic [*Antihistaminic agents for systemic use*].....405
25.3.1. Antihistaminice de generația I [*First-generation antihistamines*] 408
25.3.2. Antihistaminice de generația a II-a [*Second-generation antihistamines*] 408

26. MEDICAȚIA ORGANELOR SENZITIVE [*Drugs affecting organs of special sense*].....410
26.1. Produse oftalmologice [*Ophtalmic agents*].....410
26.1.1. Antiinfecțioase pentru uz local oftalmologic [*Antiinfectious agents for ophthalmic use*] 410
26.1.1.1. Antibiotice de uz oftalmologic.....410
26.1.1.2. Antivirotice de uz oftalmologic.....411
26.1.2. Antiinflamatoare pentru uz local oftalmologic [*Antiinflammatory agents for ophthalmic use*] 411
26.1.2.1. Glucocorticoizi de uz oftalmologic 411
26.1.2.2. Antiinflamatoare nesteroidiene de uz oftalmologic.....411
26.1.3. Produse antiglaucom [*Antiglaucoma agents*] 411
26.1.3.1. Agenți ai sistemului nervos vegetativ pentru uz local oftalmologic 411
26.1.3.2. Analogi ai prostaglandinelor de uz oftalmologic.....412
26.1.4. Midriatice și cicloplegice [*Mydriatics and cycloplegics*] 412
26.2. Produse otologice [*Otic agents*].....412
26.2.1. Analgezice și anestezice locale auriculare [*Analgesics and local anesthetic agents for otic use*].....412
26.2.2. Combinații de antibiotice cu glucocorticoizi pentru uz local otic.....412

27. DEZINFECTANTE ȘI ANTISEPTICE [*Disinfectants and antiseptics*] 413
27.1. Alcooli [*Alcohols*].....414
27.2. Compuși halogenați [*Halogenous compounds*].....414
27.2.1. Produși pe bază de iod 414
27.2.2. Produși pe bază de clor.....415
27.3. Biguanide și amidine 415

27.4. Săruri de metale grele [*Heavy metals salts*] 415
27.5. Agenți oxidanți [*Oxidation agents*].....416
27.6 Coloranți [*Colouring matters*].....416
27.7. Diverse antiseptice [*Various antiseptics*] 417
27.8. Detergenți-antiseptici actuali [*Detergents-antiseptics of present interest*] 417

Secțiunea a III-a:
FFARMACOTOXICOLOGIE
[Unit three: PHARMACOTOXICOLOGY]

28. ACȚIUNI (BENEFICE SAU NOCIVE) ALE MEDICAMENTELOR ÎN FUNCȚIE DE VÂRSTĂ [*Drug effects (beneficial or harmful) depending on the age*] 418
28.1. Particularități ale administrării medicației la copii [*Drugs in childhood*].....418
28.1.1. Medicamente interzise in diferite perioade ale copilăriei [*Drugs forbidden in stages of childhood*] 419
28.1.2. Calcularea dozelor la copil [*Dose calculation in children*].....421
28.2. Medicația la vârstnici [*Drugs in elderly people*].....422
28.2.1. Particularități fiziologice ale vârstei a III-a care influențează acțiunea medicamentelor [*Physiological features of the elderly patients that can alter drug actions*].....422
28.2.2. Medicamente utilizate curent în geriatrie [*Drugs frequently used in geriatrics*] 424

29. EFECTE ALE MEDICAMENTELOR IN CURSUL SARCINII ȘI ALĂPTĂRII [*Drugs effects during pregnancy and breast feeding*].....426
29.1. Factorii de risc al medicamentelor în cursul sarcinii [*Hazardous factors of some drugs during pregnancy*] 426
29.2. Vaccinările în cursul sarcinii [*Immunizations during the pregnancy*].....431
29.3. Medicamentele în perioada alăptării [*Drugs over the nursing period*] 431

30. REACȚII ADVERSE (EFECTE SECUNDARE) ALE MEDICAMENTELOR [*Adverse reactions (side effects) of drugs*].....432
30.1. Reacții adverse prin idiosincrazie [*Adverse reactions by idiosincrasy*] 435

30.2. Reacții adverse prin efecte toxice [*Adverse reactions by toxic effects*] 435
30.2.1. Reacții adverse generale [*General adverse reactions*] 436
30.2.2. Reacții adverse cutanate (efecte dermatotoxice) [*Cutaneous adverse reactions*] 436
30.2.3. Reacții adverse din partea organelor limfoide [*Lymphoid adverse reactions*] 436
30.2.4. Reacții adverse din partea aparatului locomotor [*Adverse reactions on musculo-skeletal system*] 436
30.2.5. Reacții adverse ale organelor respiratorii [*Adverse reactions on respiratory system*] 436
30.2.6. Reacții adverse cardiovasculare (efecte cardiotoxice) [*Adverse reactions on cardiovascular system*] 437
30.2.7. Reacții adverse digestive [*Adverse reactions on alimentary tract*] 437
30.2.8. Reacții adverse hepatice (efecte hepatotoxice) [*Hepatic adverse reactions*] 437
30.2.9. Reacții adverse pancreatice (efecte pancreatotoxice) [*Pancreatic adverse reactions*] 437
30.2.10. Reacții adverse reno-urinare (efecte nefrotoxice) [*Adverse reactions on urinary tract*] 438
30.2.11. Reacții adverse din partea aparatului genital [*Adverse reactions on genital system*] 438
30.2.12. Reacții adverse din partea sistemului nervos (efecte neurotoxice) [*Adverse reactions on the central nervous system*] 438
30.2.13. Reacții adverse din partea organelor de simț (efecte oculotoxice și ototoxice) [*Adverse reactions on organs of special sense*] 439
30.2.14. Reacții adverse endocrine [*Adverse reactions on endocrine glands*] 439
30.2.15. Reacții adverse hematologice (efecte hemato- și mielotoxice) [*Hematologic adverse reactions*] 439
30.2.16. Reacții adverse din partea sistemului imun [*Adverse reactions on the immune system*] 440
30.3. Reacții adverse prin mecanism alergic [*Adverse reactions by allergic mechanism*] 440

31. INTERACȚIUNI ȘI INCOMPATIBILITĂȚI MEDICAMENTOASE [*Drugs interactions and incompatibilities*] 447
31.1. Medicamente a căror asociere este contraindicată [*Drugs which are forbidden to be associated*] 448

31.2. Medicamente care prin asociere suferă modificări ale acțiunii [*Drugs whose association alter their action*] 449

32. TOXICOLOGIE (INTOXICAȚII ACUTE) [*Toxicology (acute poisonings)*] 452
32.1. Principii generale de tratament în intoxicatii [*Guidelines for management of acute poisonings*] 453
32.1.1. Intoxicații prin ingerare [*Poisoning by ingestion*] 453
32.1.2. Intoxicații prin inhalare [*Poisoning by inhalation*] 455
32.1.3. Intoxicații prin absorbție cutanată [*Poisoning by skin absorption*] 455
32.1.4. Valabil pentru toate categoriile de intoxicații [*Available for all kinds of poisoning*] 456
32.2. Descrierea și tratamentul principalelor intoxicații acute [*Main acute poisonings description*] 456
32.3. Antidoturi [*Antidotes*] 474

33. TOXICOMANIILE (DROGURI, STUPEFIANTE, NARCOTICE) [*Drug addiction (drugs, narcotics)*] 482
33.1. Generalități asupra toxicomaniilor [*General knowledge about drug dependence*] 483
33.1.1. Etiologie [*The etiology*] 483
33.1.2. Caracteristici comune ale toxicomaniilor [*Common features of the drug dependence*] 483
33.1.3. Simptomatologia generală a toxicomaniilor [*Symptoms and signs of drug addiction*] 485
33.1.4. Evoluția în timp a toxicomaniilor [*The evolution of the neglected addiction*] 485
33.2. Droguri cu acțiune deprimantă asupra sistemului nervos central [*Drugs with sedative action over the nervous system*] 485
33.2.1. Alcool etilic 485
33.2.2. Substanțe opiacee (opiul și derivații lui) 487
33.2.3. Medicamente anxiolitice si hipnotice 489
33.3. Droguri cu acțiune stimulantă asupra sistemului nervos central [*Drugs with stimulant action over the nervous system*] 489
33.3.1. Cocaina 490
33.3.2. Amfetamine 490
33.3.3. Cofeina 491
33.3.4. Solvenți volatili și substanțe volatile din industrie 491
33.3.5. Nicotina 492

33.4. Droguri halucinogene [*Hallucinogenic drugs*] 493
33.4.1. Droguri din cânepa indiană (Cannabis Indica) 493
33.4.2. Alte droguri halucinogene 493
33.5. Steroizi anabolizanți androgenici [*Androgenic anabolic steroids*] 494
33.6. Droguri etnobotanice [*Ethnobotanical drugs*] 494

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ [*Selective references*] 497

Secțiunea I: FARMACOLOGIE GENERALĂ *[Unit one: GENERAL PHARMACOLOGY]*

1. NOȚIUNI INTRODUCTIVE *[Introductory data]*

1.1. DOMENIUL ȘI RAMURILE FARMACOLOGIEI *[Field and branches of pharmacology]*

Farmacologia ***[Pharmacology]*** = știința care se ocupă cu originea și natura medicamentelor, structura lor chimică, transformările suferite în organism (metabolizarea), mecanismele de acțiune, efectele pe care ele le produc, precum și utilizarea lor în terapeutică.

Ramurile farmacologiei sunt:

Farmacocinetica ***[Pharmacokinetics]*** având drept obiect mișcarea (circuitul, cinetica) medicamentelor în organism, adică absorbția, transportul, difuziunea, distribuirea la țesuturi și organe, stocarea în unele depozite, viteza de acțiune, biotransformările suferite (metabolizarea și degradarea), eliminarea din corp (căile folosite, viteza de eliminare).

Farmacodinamia ***[Pharmacodynamics]*** = studiul acțiunii medicamentelor asupra diferitelor țesuturi și organe (organe-țintă); al interacțiunii cu receptorii specifici fiecărei substanțe și al efectelor – benefice sau nocive – produse de medicamente în organism.

Farmacognozia ***[Pharmacognosy]*** studiază originea medicamentelor de natură vegetală, animală sau minerală, proprietățile lor fizice și chimice, precum și modul în care pot fi preparate sau prelucrate. Este o ramură deosebit de importantă pentru industria farmaceutică.

Farmacologia moleculară ***[Molecular pharmacology]***, ramură a farmacodinamiei fundamentale, descrie mecanismele intime, de mare finețe, prin care acționează agenții terapeutici la nivel de receptori, organite celulare, canale membranare, sinapse, enzime, sisteme mesagere secundare, faze ale diferitelor metabolisme. Ex.: farmacoreceptorii, neurotransmițătorii.

Farmacogenetica ***[Pharmacogenetics]*** se ocupă de relațiile dintre factorii genetici și reacțiile produse de unele medicamente.

Farmacoepidemiologia ***[Pharmacoepidemiology]*** = studiul la scară populațională al utilizării și al efectelor – benefice dar și nocive – determinate de medicamente asupra unor eșantioane largi de mase umane.

Farmacografia ***[Pharmacography]*** studiază nomenclatura medicamentelor, formele farmaceutice, posologia (stabilirea dozelor), reglementările privind prescrierea (rețeta medicală) și eliberarea medicamentelor; elaborează schemele farmacografice și realizează monitorizarea farmacografică.

Farmacoterapia ***[Pharmacotherapy]*** aplică datele de farmacologie în practica terapeutică, la diferite boli și categorii de bolnavi; stabilește regulile, dozele și etapele tratamentului medicamentos în raport cu afecțiunea tratată.

Farmacotoxicologia ***[Pharmacotoxicology]*** se ocupă de reacțiile adverse (efectele secundare) ale medicamentelor, de intoxicațiile medicamentoase acute sau cronice, de factorii care favorizează aceste fenomene și de combaterea lor. Poate fi considerată o ramură a toxicologiei.

Farmacovigilența ***[Drug monitoring]*** = domeniul și activitatea prin care reacțiile adverse și efectele toxice ale medicamentelor, survenite în condiții normale de utilizare în scop terapeutic, sunt studiate prin centre de profil și publicații periodice special destinate acestui scop.

Biofarmaceutica [***Biopharmaceutics***] studiază relațiile dintre proprietățile fizico-chimice ale medicamentelor și activitatea lor în organismul viu. De menționat că formele cristalizate sau amorfe, mărimea particulelor, natura excipientului și metodele de fabricare influențează absorbția, distribuția, biodisponibilitatea, metabolizarea și epurarea substanțelor din organism.

Farmacologia informațională și **farmacocibernetica** introduc concepția informațională în acest domeniu, privind medicamentul ca pe un semnal care interferează cu semnalele biologice și care acționează asupra unor mecanisme de reglare cibernetică.

Psihofarmacologia ***[Psychopharmacology]*** are ca domeniu studiul experimental și clinic al agenților terapeutici folosiți în bolile și tulburările psihice, adică studiul medicației psihotrope sub toate aspectele ei.

Toxicologia ***[Toxicology]*** este știința care studiază substanțele otrăvitoare, simptomatologia caracteristică diferitelor intoxicații (otrăviri) accidentale sau

voluntare, intoxicațiile medicamentoase în caz de supradozare a acestora, mijloacele de prevenire, antidoturile nespecifice și specifice precum și toate mijloacele de prevenire și tratament în asemenea cazuri.

Farmacotoxicologia informațională colectează toate cunoștințele existente cu privire la proprietățile intrinseci ale substanței toxice, datele fizico-chimice *in vitro* și *in vivo* (obținute în urma testărilor), cele obținute cu ajutorul metodelor de predicție, precum și informațiile privitoare la expunerea la toxice, pentru a înțelege care sunt populațiile și domeniile expuse, precum și natura expunerilor, adică ruta, frecvența și durata.

Posologia ***[Posology]*** se ocupă de calcularea dozelor de medicamente în funcție de afecțiunea tratată, de stadiul în care aceasta se află, de durata tratamentului, de modul de administrare, de toleranța față de medicament în funcție de sex, vârstă, greutate, suprafață corporală, de starea rinichiului și a ficatului la bolnavul tratat.

1.2. CLASIFICAREA MEDICAMENTELOR DUPĂ SISTEMUL ATC
[Anatomical, Therapeutic, Chemical Classification System]

Este o clasificare multinivel a medicamentelor, care permite situarea într-o categorie bine definită a oricărui produs utilizat în scop terapeutic sau diagnostic. Ea folosește cele trei criterii menționate la denumire (anatomic, terapeutic, chimic) și aplică un sistem de exprimare codificat, stabilit convențional și admis de forurile internaționale de specialitate.

NIVELUL I indică grupa anatomică (aparatul sau sistemul din organism la care se referă) și este exprimat printr-o inițială, după cum urmează:

A (inițiala provine de la ***Alimentary tract and metabolism***) – cuprinde medicamentele pentru toate segmentele și organele aparatului digestiv (inclusiv ficatul, căile biliare și pancreasul) precum și medicamentele care se adresează bolilor și tulburărilor metabolice și de nutriție. Aici sunt incluse deci și toate tipurile de insulină, antidiabeticele orale, medicamentele antiobezitate, produsele pe bază de săruri minerale și vitaminele.

B (de la ***Blood and blood forming organs***) – include medicamentele utilizate în bolile sângelui și ale organelor hematopoietice, exceptând citostaticele utilizate în hemopatiile maligne (leucemii) care sunt prezentate la litera **L**, alături de celelalte medicamente antineoplazice.

C (de la ***Cardiovascular system***) cuprinde medicația destinată bolilor de inimă și circulației sanguine periferice.

D (de la ***Dermatologicals***) conține medicația indicată în bolile de piele, inclusiv antibiotice, antivirotice și antimicotice, toate numai pentru uz local, cutanat (topice).

G (de la ***Genito-urinary system and sex hormones***) cuprinde medicamentele pentru afecțiunile aparatului urinar, ale aparatului genital masculin și feminin (inclusiv locale: topice antiinfecțioase), precum și hormonii sexuali pentru ambele sexe. NU se includ aici medicamentele folosite în tratamentul sistemic al bolilor cu transmitere sexuală (= BTS, bolile venerice).

H (***Systemic hormonal preparations, excluding sex hormones and insulin***) are ca domeniu preparatele hormonale, exceptând hormonii sexuali [→ incluși la litera **G**] și toate tipurile de insuline [→ incluse la litera **A**].

J (***Anti-infectives for systemic use***) cuprinde chimioterapice, antibiotice, antivirotice, antimicotice, tuberculostatice, toate numai în formele de administrare sistemică. Pentru antiinfecțioase de uz local → la literele **A, D** și **G**.

L (***Antineoplastic and immunomodulating agents***) include medicamentele anticanceroase (citostatice) și imunosupresive.

M (de la ***Musculo-skeletal system***) se referă la medicamentele antireumatice, medicația celorlalte boli osteoarticulare și cea a bolilor musculare.

N (de la ***Nervous system***) – include toate medicamentele care se adresează afecțiunilor sistemului nervos central, sistemului nervos periferic și sistemului nervos vegetativ.

P (***Antiparasitic products, insecticides and repellents***) – cuprinde substanțele antiparazitare, insecticide și respingătoare de insecte.

R (dela ***Respiratory system***) – include medicația pentru toate structurile aparatului respirator, exceptând antibioticele pe cale sistemică indicate în infecțiile tractului respirator [→ incluse la litera **J**]. Aici sunt descrise și antihistaminicele de uz sistemic (blocante ale receptorilor H1).

S (de la ***Sensory organs***) se referă la medicația topică adresată analizatorului vizual (preparate oftalmologice) și analizatorului auditiv (produse otologice).

V (de la ***Various***) conține antidoturi specifice pentru unele intoxicații, antigene cu indicații terapeutice, teste pentru depistarea alergiilor, produse dietetice, produse stomatologice, solvenți și agenți diluanți, medii (substanțe) de contrast pentru examenele imagistice (radiologie, CT, RMN, examanul cu ultrasunete [ecografii], examene cu izotopi radioactivi [scintigrafii]).

X cuprinde produse apiterapice (pe bază de miere), fitoterapeutice (ceaiuri și alte produse din plante) și preparate homeopate.

NIVELUL al II-lea al clasificării indică grupa terapeutică principală și constă în adăugarea a două cifre. Exemple:

A 05 – Terapie biliară și hepatică
B 03 – Antianemice
N 02 – Analgezice

NIVELUL al III-lea al codului cuprinde subgrupa terapeutico-farmacologică și se exprimă prin adăugarea unei litere majuscule. Exemple (în continuarea celor de mai sus):

A 05 A – Terapie biliară
B 03 A – Preparate cu fier
N 02 B – Analgezice-antipiretice

NIVELUL al IV-lea indică subgrupa chimico-terapeutică și constă în adăugarea unei noi majuscule după celelalte simboluri. Exemple (în continuarea celor de la nivelele precedente):

A 05 AA – Preparate cu acizi biliari
B 03 AA – Preparate cu fier bivalent, orale
N 02 BA – Derivați ai acidului salicilic

NIVELUL al V-lea al codului se bazează pe structura chimică a produsului și se exprimă prin încă două cifre anexate la sfârșit. Exemple (în aceeași succesiune):

A 05 AA 02 – Acid ursodeoxicolic (peparatul Ursofalk®)
B 03 AA 07 – Sulfat feros (preparatele Ferrogradumet®, Tardyferon®)
N 02 BA 01 – Acid acetilsalicilic

1.3. PREPARATE ȘI PRODUSE FARMACEUTICE *[Pharmaceutical preparations and products]*

Preparat farmaceutic = medicament de consistență lichidă, semisolidă sau solidă care conține una sau mai multe substanțe auxiliare (solvenți, aditivi etc) supuse unor proceduri farmaceutice și prezentat sub o formă adaptată unei boli, având drept atribute toleranță bună, stabilitate, eficacitate și facilități de administrare.

Preparat galenic = medicament de origine vegetală, animală sau minerală, utilizat ca atare sau în combinații în diferite prescripții (de notat deosebirea față de remediile preparate din substanțe chimice pure). În prezent tot mai rar folosit.

Preparat industrial = oricare medicament simplu sau amestec de medicamente, tipizat, realizat de către industria farmaceutică într-o proporție bine

precizată și constantă, preambalat sub denumirea comună internațională sau sub o denumire comercială (aceasta notată în dreapta sus cu ® sau cu ™).

Preparat magistral = un medicament conținând una sau mai multe substanțe, executat „pe loc" în farmacie, pe baza rețetei emise de un medic.

Preparat oficinal = medicamentul cu compoziție stabilă, nealterabil, pregătit anticipat în farmacie și corespunzând standardelor prevăzute de farmacopeea în vigoare.

Produs farmaceutic = forma dozată finală a unui medicament, conținând substanța activă cu excipienții selectați și ambalată pentru utilizare.

1.4. MĂSURI ȘI ECHIVALENȚE FOLOSITE PENTRU MEDICAMENTE
[System of drug weights and measures]

Tabelul 1.1 – Măsuri și echivalențe utilizate în farmacografie

Pentru substanțe solide și pulberi		
1 kilogram (kg) = 10 hectograme (hg) = 100 decagrame (dag) = 1.000 grame (g)		
1 gram (g) = 10 decigrame (dg) = 100 centigrame (cg) = 1.000 miligrame (mg)		
1 mg = 1.000 microgram (mcg) (μg)		
1 vârf de cuțit de pulbere	conține	0,5-1 g
1 linguriță rasă de pulbere	"	1,5-2,5 g
1 linguriță cu vârf de pulbere	"	2,5-5 g
Măsuri pentru substanțe solide folosite în unele țări anglo-saxone		
1 uncie (ounce) (oz)	*conține*	*28,35 g*
1 livră (pound) (lb)	*conține*	*454 g*
Pentru substanțe lichide și soluții		
1 litru (l) = 1 decimetru cub (dm ^{3}) = 10 decilitri (dl) = 100 centilitri (cl) = 1.000 mililitri (ml)		
1 ml = 1 centimetru cub (cm ^{3}) = 1.000 microlitri (mcl) (μl)		
1 ml apă sau soluție apoasă = 1 g	conține	20 picături
1 picătură de apă sau soluție apoasă	este echivalentă cu	0,06 ml
1 ml soluție alcoolică sau tinctură	conține	52-60 picături
1 ml soluție uleioasă	"	40-50 picături
1 ml extract fluid	"	40-50 picături
1 ml sirop	"	18-20 picături

(continuare în pagina următoare)

Tabelul 1.1 *(continuare)*

1 ml ulei de parafină (parafină lichidă)	"	45 picături
1 linguriță	"	5 g (5 ml) soluție apoasă; 6,5 g sirop; 4,5 g soluție uleioasă
1 lingură de desert	conține	10 g (10 ml) soluție apoasă; 13 g sirop; 9 g soluție uleioasă
1 lingură de supă	"	15 g (15 ml) soluție apoasă; 20 g sirop; 13,5 g soluție uleioasă
1 ceașcă mică de cafea	"	40 g (40 ml) soluție apoasă
1 ceașcă	"	240-250 ml soluție poasă
1 pahar de apă	"	200 g (200 ml) soluție apoasă
Măsuri pentru lichide folosite în unele țări anglo-saxone		
1 uncie (ounce) (oz)	*conține*	*30-32 ml*
1 ceașcă (cup) I	"	*8 uncii (oz) = 240-250 ml*
1 pintă (pint) (pt)	"	*16 uncii (oz) = 480-500 ml*
1 quart (qt)	"	*32 uncii (oz) = 960-1.000 ml*
1 gallon (gal)	"	*128 uncii (oz) = 3.840-4.000 ml*

1.5. FARMACOLOGIA ALOPATĂ, FARMACOLOGIA HOMEOPATĂ ȘI MEDICINA ALTERNATIVĂ
[Allopathy, homeopathy and alternative medicine]

Farmacologia alopată pleacă de la principiul de bază că un medicament eficace trebuie să producă asupra organismului sănătos un efect invers decât cel care îl realizează boala împotriva căreia este recomandat (ex. antibioticele, acționând prin diferite mecanisme asupra unor componente din structura bacteriilor). Alopatia este cea mai răspândită metodă terapeutică și ea face obiectul prezentei lucrări. Medicamentele prezentate în agendele medicale de uz curent aparțin, în cea mai mare parte, farmacologiei alopate și cuprind produse naturale (de origine vegetală, animală sau minerală), produse semisintetice și produse sintetice, realizate integral în industria farmaceutică.

Farmacologia homeopată pleacă de la principiul opus, anume că un medicament eficace trebuie să producă asupra organismului sănătos același efect (aceleași tulburări) ca și boala împotriva căreia este recomandat *(„Similia similibus curantur"* = cele ce sunt asemănătoare vindecă tulburările asemănătoare). Homeopatia

folosește, drept materii prime pentru medicamente, substanțe extrase din plante, organisme animale, produse minerale și chimicale, utilizate în diluții progresive (de tip zecimal sau centesimal). Aceste diluții se fac în medii diluante inactive (apă, alcool, glicerină, pulbere de lactoză). Alături de ele se utilizează însă și produse homeopate finite din industria medicamentelor (ex.: **Oscilococcinum®** produs antigripal prezentat sub formă de globule care se lasă să se dizolve lent în cavitatea bucală). În cuprinsul acestui volum vom întâlni puține produse homeopate și anume dintre acelea care apar în nomenclatorul medicamentelor din ultimul an.

Medicina alternativă (medicina neconvențională) utilizează procedee de diagnostic și de tratament care se află în afara medicinei convenționale (clasice). Aici se încadrează:

- fitoterapia, incluzând terapia cu ceaiuri, cu plante aromate, cu uleiuri, cu muguri de plante;
- apiterapia cu produse de la albine;
- mineraloterapia cu argiloterapie, cărbune vegetal;
- terapia cu lipitori;
- balneoterapia, helioterapia;
- dietoterapia cu alimentație vegetariană;
- magnetoterapia, biorezonanța;
- acupunctura;
- terapia prin hipnoză;
- terapia prin atingere: reflexoterapia, presopunctura, chiropractica;
- terapia prin mișcare.

1.6. GRUPE IMPORTANTE DE SUBSTANȚE DIN FARMACOTERAPIE ȘI TOXICOLOGIE
[Main groups of substances in pharmacotherapeutics and toxicology]

1.6.1. ALCALOIZII

Sunt substanțe organice de origine vegetală cu o structură complexă și reacție bazică, conținând în moleculă atomi de carbon, oxigen, hidrogen și azot, foarte active farmacodinamic în doze mici, iar în doze mari, toxice. Există și alcaloizi produși sintetic. Enumerăm alcaloizii cel mai des întâlniți.

~ **Opiu**l (sucul uscat din capsulele de mac alb = *Papaver somniferum album*) este o sursă importantă de alcaloizi naturali, dintre care unii se prepară și semisintetic în industria farmaceutică. Cei mai utilizați alcaloizi naturali din opiu: **morfina, codeina, papaverina** → v. mai jos. Atragem atenția că **heroina**

(diacetilmorfina), unul dintre cele mai răspândite droguri, NU este un alcaloid natural ci semisintetic, fiind realizat în laboratoare clandestine.

~ **Atropina**, alcaloid izolat din mătrăgună *(Atropa belladonna)* și alte plante solanacee, are acțiune anticolinergică (parasimpatolitic), relaxează musculatura netedă a tractului digestiv, biliar și genitourinar, având și puternic efect midriatic. În doze mari este excitant al SNC.

~ **Chinidina**, alcaloid din scoarța arborelui de chinină (*Cinchona officinalis*), este un izomer al chininei, folosit în cardiologie ca antiaritmic.

~ **Chinina**, alcaloid chinolinic tot din scoarța arborelui de chinină, este indicat în profilaxia și tratamentul paludismului (malariei), având efect schizontocid. În plus este și ocitocic (produce contracția musculaturii uterine).

~ **Cocaina**, alcaloid din frunzele arbustului *Erythroxilon coca*, are efect anestezic local dar este folosită mai ales ca drog stimulant de către toxicomani. Produce temporar o stare de euforie, îndepărtarea oboselii, creșterea randamentului motor, dispariția senzației de foame, toate acestea urmate de o stare de depresie. Utilizarea repetată duce la cocainomanie.

~ **Codeina** este un alcaloid natural extras din opiu, produs și prin semisinteză, indicat pentru acțiunea sa antitusivă.

~ **Cofeina**, alcaloid din grupa purinelor, se găsește în stare naturală în fructele arborelui de cafea (*Coffea arabica*) și în frunzele de ceai (*Thea sinensis*). Are efect excitant asupra SNC, provocând stimulare psihomotorie și îndepărtând senzația de oboseală. Este analeptic al centrilor respiratori și vasomotori, dilatator al vaselor cerebrale și coronariene, stimulant al miocardului. În prezent, utilizare restrânsă. Consumată în mod repetat, se poate ajunge la toxicomanie (cofeinomanie).

~ **Curara**, otravă vegetală, blochează acțiunea acetilcolinei la placa motorie terminală neuromusculară, producând paralizie respiratorie fatală.. În anestezia generală se utilizează derivații ei sintetici, curarizante cu acțiune miorelaxantă.

~ **Efedrina**, substanță extrasă din *Ephedra,* este un medicament adrenergic (simpatomimetic), stimulant al SNC, vasoconstrictor și bronhodilatator, folosit în trecut în tratamentul astmului bronșic și unele stări alergice, în prezent împotriva hipotensiunii arteriale din cursul anesteziei generale.

~ **Ergotamina**, alcaloid vasoconstrictor și simpatolitic din secara cornută (ergot = *Claviceps purpurea*), este administrată în tratamentul migrenei și ca ocitocic. În prezent se utilizează derivatul ergometrină.

~ **Fizostigmina**, alcaloid din *Physostigma venenosum*, este puternic colinergic (agent anticolinesterazic, parasimpatomimetic). În farmacoterapie se folosește produsul sintetic **Miostin**.

~ **Heroina** este un alcaloid semisintetic, derivat al morfinei (diacetat de morfină), realizat în laborator și folosit ca drog de către toxicomani. Crează o

puternică dependență și toleranță, necesitând mereu creșterea dozelor. În doze mari prezintă toxicitate ridicată, potențial letală.

~ **Morfina** este principalul alcaloid natural din opiu. Indicată ca analgezic puternic. Folosită ca drog de către toxicomani; produce dependență (morfinomanie) și toleranță.

~ **Muscarina**, otravă provenită din unele specii de ciuperci (ex.: buretele pestriț = *Amanita muscaria*), este un alcaloid care acționează în organism prin intermediul receptorilor muscarinici, transmiterea influxului nervos fiind de tip colinergic. Efectele ei se exercită la nivelul ganglionilor nervoși vegetativi și a unor neuroni centrali și sunt de tip parasimpatomimetic.

~ **Nicotina** este principalul alcaloid din tutun (*Nicotiana tabacum*). Crează dependență și în cantități mari devine toxică, având efecte paralizante asupra ganglionilor neuronali din sistemul nervos vegetativ (efecte ganglioplegice).

~ **Papaverina,** alcaloid din opiu dar actualmente preparat și sintetic, are acțiune antispastică (antispastic musculotrop), – fiind relaxantă a musculaturii netede – și vasodilatatoare. Indicată în sindromul de colon iritabil, colici intestinale, biliare, ale căilor urinare etc.

~ **Pilocarpina**, alcaloid din arbustul *Pilocarpus jaborandi*, este substanță colinergică (parasimpatomimetică) indicată în oftalmologie ca tratament local antiglaucom și pentru a realiza mioză (micșorarea pupilei). Pe cale generală este utilizată și ca antidot în intoxicațiile cu atropină și cu plante solanacee.

~ **Scopolamina (hiosciamina)**, alcaloid midriatic din plantele solanacee (în special din măselariță = *Hyosciamus niger*), are efecte anticolinergice (parasimpatolitice) și antimuscarinice; asupra SNC acționează ca deprimant motor și sedativ și are proprietăți antiparkinsoniene.

~ **Stricnina,** otravă vegetală din *Strychnos nux vomica*, cândva utilizată pentru acțiunea ei fortifiantă și tonifiantă în doze mici, NU se mai folosește în prezent în terapeutică.

~ **d-Tubocurarina**, alcaloid vegetal foarte toxic, este relaxant și paralizant al musculaturii striate prin blocarea acetilcolinei ca neurotransmițător la placa motorie terminală neuromusculară. Derivații ei sunt indicați ca adjuvanți în anestezia generală, pentru obținerea unei relaxări musculare complete (numai dacă bolnavul este conectat deja la un ventilator automat, altminteri ar muri rapid prin paralizie respiratorie!)

1.6.2. GLICOZIZII

Sunt substanțe de origine vegetală care prin hidroliză se scindează în două componente: o componentă glucidică, formată din unul sau mai multe monozaharide și o parte neglucidică denumită „aglicon". Sunt foarte activi

farmacodinamic, cu un potențial toxic ridicat. Cel mai tipic exemplu îl reprezintă glicozizii digitalici: unii sunt izolați din degețelul roșu (*Digitalis purpurea*), în prezent nemaifiind utilizați în practică. În farmacoterapia modernă se folosește **digoxinul,** extras din degețelul lânos (*Digitalis lanata*) care, datorită proprietăților sale tonicardiace, este indicat în insuficiența cardiacă și în unele aritmii ale cordului.

1.6.3. FLAVONOIDELE (FLAVINELE)

Grupă de substanțe cu caracter de pigmenți galbeni, prezente în organisme animale și vegetale. Au o activitate biochimică marcată, intrând în compoziția unor nucleotide și enzime. Din această grupă fac parte riboflavina (vitamina B_2), flavinnucleotidele și unele enzime galbene.

1.6.4. PECTINELE

Sunt substanțe polizaharidice izolate din plante (morcovi, mere, gutui), formate din unități de acid galacturonic și folosite în industria alimentară ca gelifiante (la prepararea marmeladei, jeleurilor etc.). Având proprietăți adsorbante și protectoare de mucoase, în farmacoterapie au indicație ca antidiareice.

1.6.5. SAPONINELE

Sunt substanțe de origine vegetală care au în structura lor o componentă glucidică (un monozaharid) și una neglucidică (aglicon) cu structură sterolică. Precipită compușii sterolici din membrane și au proprietăți tensioactive, de surfactanți, formând o spumă persistentă când se află în soluție apoasă agitată energic. Produc efecte toxice: administrate pe cale orală sunt iritante, au acțiune vomitivă și expectorantă. Pe cale injectabilă declanșează hemoliza eritrocitelor. Se folosesc pentru stabilizarea unor suspensii și emulsii, precum și ca detergenți.

2. FARMACOGRAFIE
[Pharmacography]

DEFINIȚII & EXPLICAȚII

Excipient = substanță auxiliară utilizată la prepararea diferitelor forme farmaceutice, având – față de substanța activă – rol de diluare, de facilitare a prelucrării și a dozării, de vehiculare, de stabilizare, de înlesnire a administrării. Pot fi solvenți, lianți, pulberi inerte, excipienți autoemulsionabili etc.

Hidrofile = particule ale unei substanțe coloidale în soluție apoasă care pot reține un mare număr de molecule de apă, formând un strat de solvatare.

Liofile = particule ale unei substanțe coloidale în soluție care pot fixa moleculele solventului, realizând un înveliș de solvatare.

Sistem coloidal = sistem dispers microeterogen format din faza dispersată (reprezentată prin particule cu dimensiuni între 1- 100 mμ) și faza dipersantă (solventul).

Sistem dispers = complex fizico-chimic alcătuit din două faze, dintre care una este fin divizată (= faza dispersată, sub formă solidă, lichidă sau gazoasă) și repartizată în cealaltă (care reprezintă faza dispersantă = solventul = vehiculul – acesta putând fi, la rândul lui, solid, lichid sau gazos).

Soluție molară = soluția obținută prin dizolvarea într-un litru de apă a unei cantități de substanță egală cu masa moleculară a acesteia, exprimată în grame. Ex.: masa moleculară a bicarbonatului de sodiu este 84; soluția molară de $NaHCO_3$ este de 8,4 g %.

* * *

Domeniul farmacografiei include: nomenclatura medicamentelor, formele farmaceutice, normele de prescriere și reglementarea eliberării medicamentelor, datele referitoare la posologia (dozarea) acestora

Medicamentul poate fi o substanță medicamentoasă ca atare sau un preparat (produs farmaceutic).

Substanțele medicamentoase pot fi:

~ de sinteză sau semisinteză

~ de extracție vegetală sau animală

~ de origine minerală

Preparatele (produsele) farmaceutice conțin substanțe medicamentoase care au fost supuse la prelucrări în diferite forme, putând fi realizate:

~ în farmacie: preparate oficinale (după normele din farmacopee) sau preparate magistrale (după rețete medicale);

~ în industrie: preparatele tipizate.

2.1. NOMENCLATURA MEDICAMENTELOR.
[Drug nomenclature]

Orice medicament este prezentat pe piață sub denumirea lui comercială, marcată prin simbolurile ® (*registered mark)* sau ™ (*trade mark*) care sunt înscrise cu litere mici în dreapta sus față de această denumire pe ambalaje, recipiente, prospecte, pliante de reclamă, articole etc. Dedesubt sau alături, cu litere mai mici, trebuie să apară și denumirea comună internațională (DCI) care de fapt situează medicamentul într-o categorie bine definită și permite să diferențiem numeroasele sinonime sub care circulă; spre exemplu: **Depakine® (acid valproic)**. În afara acestora, fiecare medicament are și denumirea chimică, reprezentând compoziția (structura) lui dar ea apare de obicei numai în prospectele și în materialele documentare din domeniu.

Foarte multe medicamente din aceeași clasă pot fi recunoscute după sufixul din D.C.I. care este identic. Exemple:

– toate antibioticele din clasa peniciline pot fi ușor recunoscute deoarece denumirea comună internațională a oricăruia dintre ele se termină cu sufixul **–cilină:** penicilină, oxacilină, cloxacilină, nafcilină, ampicilină, amoxicilină, azlocilină, piperacilină, ticarcilină etc.;

– fluorchinolonele au D.C.I. terminată în – **floxacin:** ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, norfloxacin, ofloxacin, pefloxacin;

– aproape toate cefalosporinele au în D.C.I. silaba **cef-, kef- sau sef-**, așezată de obicei la începutul numelui, mai rar la mijloc sau la sfârșit: cefaclor, cefadroxil, cefalexin, cefalotin, cefamandol, cefazolin (Kefzol), cefixim, cefoperazon, cefort, cefuroxim (Zinacef®), ceftibuten, cefotaxim, ceftriaxon (Rocéphine®), ceftazidim, cefepim etc.;

– aproape toate anxioliticele (tranchilizantele) derivate de benzodiazepină au D.C.I. terminată în **–zepam:** diazepam, bromazepam, lorazepam, medazepam;

– inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei au D.C.I. terminată cu sufixul –**pril:** captopril, enalapril, lisinopril, perindopril, fosinopril, trandolapril etc.

Și lista exemplelor se va continua la fiecare capitol, cu ocazia abordării diferitelor clase de medicamente. ***ATENȚIE***, codificarea medicamentelor se face totuși după DCI.

Din acest motiv și pentru că în scop didactic prioritară este cunoșterea medicamentului și NU a sinonimelor sub care apare pe piață, în unele capitole din lucrare am așezat pe primul loc DCI și alături, în paranteză, denumirea comercială; ex.: **Linestrol (Orgametril®)**. ***ATENȚIE,*** pe ambalajele din farmacii și din comerț, așezarea celor două denumiri este făcută invers, adică denumirea comercială este scrisă mare deasupra și D.C.I. scrisă mic, dedesubt!

Atragem atenția că denumirile medicamentelor trebuie scrise foarte clar și citite cu mare grijă deoarece există asemănări care pot duce la confuzii regretabile. Exemple:

~ **Terfenadin**: antihistaminic de generația a II-a (nesedativ) cu administrare orală (în prezent NU mai figurează în nomenclatorul românesc de medicamente).

~ **Terbinafin (Lamisil®)**: antifungic pentru uz sistemic și uz topic (cremă, gel, spray) împotriva dermatofitelor și levurilor.

~ **Terlipresin**: derivat sintetic al ADH (hormonul antidiuretic) cu acțiune vasoconstrictoare și hemostatică, sub formă de liofilizat pentru preparare de sol. injectabilă, *ind.* în ruptura de varice esofagiene.

Se poate observa că denumirile comerciale sunt adeseori foarte sugestive pentru compoziția, acțiunea sau modul de administrare a unui medicament. Exemple: **Aminoven®**: soluție de aminoacizi pentru administrare i.v.; **Colebil®** preparat cu săruri biliare indicat în tulburări ale căilor biliare; **Colospasmin®** (mebeverinum): antispastic musculotrop pentru intestin iritabil; **Convulex®** (acid valproic): antiepileptic, indicat în epilepsia majoră, cu crize convulsive generalizate; **Reuxen®** (naproxen): comprimate pe bază de naproxen, utilizat în boli reumatismale; **Helmintox®** (pamoat de pyrantel): comprimate antihelmintice (vermicide); **Intralipid®**: emulsie lipidică pentru administrare i.v.; **Minipress®** (prazosin): medicament antihipertensiv (în prezent NU mai apare în nomenclatorul românesc de medicamente); **No-Spa®** (drotaverină): antispastic musculotrop pe tubul digestiv și căile biliare; **Tertensif ®** (indapamid): sulfonamidă cu acțiune antihipertensivă; **Tussin®** (dextrometorfan) sirop și comprimate antitusive; **Tusocalm®**: comprimate antitusive pe bază de codeină; **Vermigal®**: suspensie vermicidă (antihelmintică); **Vermox®** (mebendazol): comprimate antihelmintice etc.

2.2. PREPARATE ȘI FORME FARMACEUTICE
[Pharmaceutical preparations and dosage forms]

2.2.1. FORME FARMACEUTICE SOLIDE *[Drugs in solid state]*

Se caracterizează prin volum și formă exterioară stabile. Din această categorie fac parte numeroase medicamente pentru uz oral, medicamente dizolvabile pentru uz injectabil și unele substanțe pentru uz topic, folosite în dermatologie și în ginecologie.

2.2.1.1. Pentru uz intern (calea orală):

 # Pulberea se prezintă ca un preparat farmaceutic solid dar foarte fin divizat și cu aspect omogen. Apare în numeroase rețete și formule magistrale. Există:

– pulberi pentru utilizare pe cale orală (ex.: pulberea de lactoză).

– Flacoane cu pulbere dizolvabilă pentru uz intern (ex.: **Ospamox®** = amoxicilină) care conțin substanța activă sub forma pulverulentă, iar dizolvarea ei se face extemporaneu (= în momentul utilizării). Valabilitatea soluției (sau suspensiei) devine limitată din momentul formării ei și condițiile de păstrare diferă, toate acestea fiind specificate în prospectul medicamentului, care trebuie respectat întocmai. ***ATENȚIE***, deoarece o parte din substanța solidă resuspendată poate avea tendința să se refacă și să precipite pe fundul flaconului, acesta trebuie uneori bine agitat înainte de fiecare administrare din flacon, alminteri bolnavul primește mai mult solvent decât medicament.

Mai există:

– pulberi sterile ale unor medicamente injectabile care se dizolvă la începutul tratamentului (ex.penicilina G sodică);

– pulberi pentru uz extern, uneori sub denumirea de **pudră** (ex.pudră de talc).

 # Granulele sunt particule mici, solide, rezultate prin sfărâmarea unei substanțe solide. Adeseori sunt solubile în apă. Se folosesc mai ales pe cale orală (uz intern). În structura lor poate fi încorporat și zahăr (ex.: **Erdomed** – granule de erdosteină pentru suspensie orală, în plicuri, *indicat* ca mucolitic în bronhopneumopatia obstructivă cronică = BPOC).

 # Comprimat: forma farmaceutică în care substanța activă este tasată împreună cu un liant (substanță inertă de legătură) realizând un disc mic, solid. Există:

– comprimate pentru uz intern care se pot înghiți ca atare, cu puțină apă, ceai sau suc; pentru copii și persoane cu tulburări de deglutiție se pot fărâma și da cu linguriță sau cu lingura, amestecate cu puțin lichid;

– comprimate pentru uz extern (ex. **Clotrimazol** – comprimate vaginale).

Comprimatele filmate *[caplets; film-coated tablets]* sunt acoperite cu un înveliş protector, un film polimeric subţire, care le face rezistente la acţiunea sucului gastric acid (ex.: **Sulfasalazin- En** – comprimate filmate *indicate* în colita ulceroasă şi în boala Crohn; **Memantină Dr.Reddy's** – comprimate filmate pentru tratamentul demenţei).

Comprimate cu eliberare prelungită sunt cele in care substanţa activă este degajată în mod treptat, controlat şi programat, datorită unui înveliş polimeric mai gros. Ele realizează astfel un efect terapeutic de durată (ex.: **Pentasa®** – comprimate cu eliberare prelungită conţinând mesalazină, *indicată* în colita ulceroasă şi în boala Crohn).

 # Comprimat efervescent şi tabletă efervescentă sunt forme solide care se dizolvă rapid şi complet în apă, degajând mici bule de dioxid de carbon. Se administrează pe cale orală (uz intern).

Comprimatele orodisperabile se dezagregă rapid şi se dispersează în cavitatea bucală înainte de a fi înghiţite. Ex.: **Nimvastid® (rivastigmină)** – comprimate orodispersabile (este un medicament inhibitor de colinesterază, *ind.* în demenţa Alzheimer).

 # Tabletă → Comprimat

 # Drajeu: preparat solid, cu formă rotunjită, având învelişul dur, făcut cu zahăr. Se administrează pe cale orală, în acelaşi mod cum se dau şi comprimatele.

Drajeul enterosolubil are învelişul rezistent la sucul gatric, fiind destinat a se dizolva numai în intestin. El trebuie înghiţit întreg pentru a nu irita stomacul sau pentru a nu fi inactivat de sucul gastric.

Extract moale: preparat obţinut prin concentrarea până la un anumit grad a unei soluţii extractive dintr-un produs vegetal sau animal, având consistenţa mierii, cu un conţinut mediu în apă de 20 %.

Extract solid (extract uscat): preparat rezultat din concentrarea unei soluţii extractive obţinută dintr-un produs vegetal sau animal şi care poate fi adus sub forma de pulbare, conţinând apă numai 5-6 % (ex.: extract uscat de beladonă).

 # Capsula are aspectul unui mic recipent, cu înveliş solubil, format din amidon, gelatină sau cheratină, eventual cu adaos şi de alte ingrediente. Are formă cilindrică, rotunjită la capete şi uneori cu un căpăcel care poate fi desfăcut. În interiorul ei se află substanţa activă sub formă de pulbere sau lichidă. Administrare orală. Evident, se înghite nemestecată, cu puţin lichid. Există **capsule gastrorezistente** care traversează stomacul fără a-l irita şi fără a fi inactivate de sucul gastric. (ex.: **Budenofalk®** -- capsule gastrorezistente conţinând **budesonid,** derivat glucocorticoid *indicat* în boala Crohn). Pentru a sublinia

dizolvarea numai în lumenul intestinal, uneori acest tip de capsule sunt denumite **capsule enterosolubile**

 # Capsula gelatinoasă este o capsulă moale cu peretele din gelatină şi cu un conţinut uneori uleios.

2.2.1.2. Pentru administrare prin mucoase externe:

 # Supozitoare (rectale): forme farmaceutice solide, unidoze, în formă de torpilă, care se introduc în rect [→ § **2.2.5. FORME FARMACEUTICE PENTRU ADMINISTRARE RECTALĂ]**

 # Ovule: forme farmaceutice solide, alungite ca un mic proectil sau având aspectul unei măsline mici, destinate pentru uz extern intravaginal. Ex.: **Flagyl®** –ovule conţinând metronidazol.

2.2.1.3. Pulberi liofilizate pentru preparat soluţii şi suspensii injectabile

Numeroase medicamente injectabile **se** prezintă sub formă de pulbere până în momentul injectării, când are loc dizolvarea (resuspendarea) extemporanee (imediat înaintea utilizării). Odată formată soluţia, condiţiile de păstrare se schimbă iar termenul de valabilitate se micşorează considerabil, uneori la numai câteva ore. Aceste modificări sunt de regulă specificate în prospectul însoţitor din ambalaj şi trebuie respectate întocmai. Subliniem că pentru o dizolvare corectă şi completă, după introducerea solventului poate fi necesară o uşoară agitare a flaconului, astfel încât să NU rămână vreun mic depozit de substanţă pe fundul flaconului, dar nici să NU facă spumă.

Majoritatea antibioticelor injectabile se prezintă sub această formă: **ampicilină, penicilină, oxacilină, ceftriaxon, cefazolin** etc. (există însă şi antibiotice sub formă lichidă în fiole. Ex.: **gentamicină**).

Unii derivaţi corticosteroizi sunt sub formă de pulbere resuspendabilă (ex.: **Solu-medrol**, în flacoane bicompartimentate).

2.2.2. FORME FARMACEUTICE SEMISOLIDE

[Drugs in semisolid state]

Se caracterizează prin volum stabil dar li se poate imprima forma recipientului unde sunt păstrate. De regulă sunt folosite pentru uz extern (tegumente, mucoase externe).

 # Crema se defineşte ca un preparat semisolid, bifazic, având o fază lipofilă (constituită din grăsimi peste 10 %) şi o fază hidrofilă (apoasă), ambele structurate în diferite proporţii sub formă de emulsie de tipul L / H sau H / L. Este deci o emulsie de ulei în apă. Există creme obţinute prin emulsionarea unor grăsimi, ceruri, gume etc. cu apă, uleiuri eterice sau diferite ingrediente.

Cremele sunt destinate pentru uz extern (piele, mucoase) în medicină (ex: **Clotrimazol** cremă vaginală 1 %) și în cosmetică.

Gel înseamnă un sistem coloidal semisolid, cu componentele uniform dispersate, prezentând elasticitate și care nesolicitat își păstrează forma dar la solicitări minime se deformează plastic. Are temperatura de înmuiere relativ scăzută și se obține prin precipitare, pornind de la o soluție de coloid liofil. Folosit mai ales pentru uz extern. Ex.: **Nurofen Gel®**.

Liniment: preparat galenic semisolid sau lichid, cu aspect lăptos sau limpede, destinat numai pentru uz extern, la fricțiuni sau diferite aplicații locale. Ex.: liniment oleo-calcar.

Pastă: formă de unguent care conține excipient gras și pudre în proporții variabile, în general egale sau cel puțin 25 % pudră suspendată în unguent.

Unguentul (popular **«alifie»**) se prezintă ca un preparat farmaceutic semisolid, în care substanța activă este omogen încorporată într-un amestec de grăsimi moi care se înmoaie și mai mult la temperatura corpului (vaselină, lanolină) sau în alt excipient (glicerină). Există unguente hidrofile (care conțin și apă) și unguente hidrofobe (care nu primesc apă). Destinat pentru uz extern (piele, mucoase). Ex.: **Fucidin®** (acid fusidic – unguent cutanat antistafilococic. Unguentele pentru uz oftalmic au – în general – o concentrație mai mică decât cele cutanate cu aceeași substanță, ex.: **Zovirax®** – ung. oftalmic conținând aciclovir 3 % față de crema pentru uz cutanat care are concentrația de 5 %.

Sisteme terapeutice transdermice. Un sistem transdermic este alcătuit dintr-un plasture (emplastru) care aderă la piele, asigurând stabilitatea și un material imbibat cu medicamentul folosit, având o suprafață de contact în medie de 10 cm^2. Se aplică pe o zonă de piele uscată, neiritată, neiradiată, fără păr, pe brat, pe piept sau în regiunea dorsală – paravertebral. Medicamentul este eliberat treptat, într-un ritm constant și se absoarbe prin piele cu un anumit debit pe oră (sau pe 24 de ore), înscris pe ambalajul produsului. Durata menținerii plasturelui pe piele este variabilă, în funcție de medicament, între 24-72 de ore. Următorul plasture se va aplica pe o regiune diferită a pielii. Exemple de sisteme transdermice: produsul pe bază de nitroglicerină **Nitroderm TTS®**, utilizat în angina pectorală; **Algogesic®** (**fentanyl**) – opioid de sinteză; **Exelon®** (**rivastigmină**), anticolinesterazic indicat în demența Alzheimer.

2.2.3. FORME FARMACEUTICE LICHIDE *[Drugs in fluid state]*

Soluția, forma lichidă cea mai utilizată atât pentru medicamente de uz intern cât și pentru cele de uz extern, este un sistem dispers, monofazic și omogen, format prin dispersarea completă și uniformă a unei substanțe solide, lichide sau gazoase într-un lichid. De regulă, soluțiile sunt clare. Substanța

Fig. 2.1. Ambalajul produsului Fentanyl sub formă de sistem transdermic (plasture = emplastru = *patch*). Datele de pe ambalaj precizează că substanța activă se eliberează în ritm de 75 µg/oră timp de 72 de ore.

activă dizolvată este faza dispersată iar solventul (vehiculul, care cel mai frecvent este apa) reprezintă faza dispersantă.

Suspensia reprezintă o formă lichidă, bifazică, obținută prin divizarea fină într-un lichid a unei substanțe insolubile (aceasta este substanța activă), care se dispersează în particule cu mărimea între 0,1-100 µm, deseori vizibile cu ochiul liber și conferind lichidului un aspect tulbure (spre deosebire de soluții). Particulele au tendința să se depună pe fundul recipientului. De aceea suspensiile trebuie agitate înainte de folosire.

Emulsie înseamnă un sistem dispers coloidal, format din două lichide nemiscibile, dintre care unul (faza dispersată, deobicei grăsimi) este fin dispersat sub formă de picături mici, de ordinul a câțiva microni, în celălalt (care constituie faza dispersantă).

2.2.3.1. Pentru uz intern (calea orală)

Soluții apoase buvabile (pentru uz intern). Ele conțin substanța activă complet dizolvată în apă, rezultând un lichid clar. Există soluții care se prepară imediat înaintea începerii tratamentului, prin dizolvarea medicamentului (livrat sub formă de pulbere) în cantitatea de apă (eventual fiartă și răcită), precizată în instrucțiuni. ***ATENȚIE,*** după dizolvare flaconul trebuie – de obicei – păstrat în frigider iar valabilitatea medicamentului se limitează acum doar la câteva zile, precizate în prospectul însoțitor.

Suspensii orale. Sunt forme lichide în care medicamentul este dispersat sub formă de particule foarte fine în toată masa lichidului (care apare tulbure) iar în repaus aceestea se depun pe fundul recipientului. Deci se recomandă

Fig. 2.2. Fiolele efilate (ascuțite) la ambele capete sunt destinate NUMAI administrării pe cale orală

agitarea flaconului înainte de administrare. Există suspensii care se prepară la începutul tratamentului prin resuspendarea medicamentului (livrat sub formă de pulbere) într-o anumită cantitate de apă. ***ATENȚIE,*** după resuspendare flaconul trebuie – de regulă – păstrat în frigider iar valabilitatea medicamentului se reduce la un număr limitat de zile, precizate în prospectul însoțitor!

Fiolele buvabile conțin medicamentul sub formă de soluție apoasă orală sau de suspensie orală și se prezintă efilate (acuțite) la ambele capete. Conținutul lor se înghite cu puțină apă sau ceai (ex.: **Tot'hema®** fiole buvabile (gluconat feros + gluconat de mangan + gluconat de cupru). ***ATENȚIE,*** nici o fiolă efilată la ambele capete NU poate fi injectată, existând risc de accidente!

Emulsii pentru uz intern sunt sisteme disperse coloidale, formate din două lichide nemiscibile, în care unul este fin dispersat în celălalt sub formă de picături foarte mici (de câțiva microni). Lichidul în care se produce dispersia este mediul dispersant (faza externă) iar cel care este dispersat reprezintă mediul dispersat (faza internă). Se utilizează emulsii de apă în ulei (tip H/L) și emulsii de ulei în apă (tip L/H).

Decoctul este o soluție extractivă, obținută prin fierberea unei substanțe medicamentoase în apă. Se folosește pe cale orală (uz intern).

Elixir: soluție de uz intern, aromatizată și îndulcită, care conține apă, alcool (15-50 %) și glicerol (în prezent foarte puțin folosit).

Extract fluid: preparat lichid obținut prin concentrarea unei soluții extractive dintr-un produs vegetal sau animal, în care – în general – 1 ml de extract corespunde la 1 g de substanță medicamentoasă (ex.: **Extract fluid de cola**).

Infuzie (utilizată frecvent în farmacia naturistă): soluție extractivă apoasă obținută din produse vegetale menținute un anumit timp în contact cu apa la temperatură ridicată, aproape de fierbere.

Macerație (utilizată frecvent în medicina naturistă): preparat obținut prin menținerea în apă rece a unei substanțe vegetale sau animale, în scopul extragerii principiilor active.

Poțiune: formă medicamentoasă lichidă, în care medicamentul activ este dizolvat sau dispersat în apă, cu adaosul unui corectiv, acesta fiind de obicei sirop 20 %.

Sirop: formă lichidă densă care, pe lângă medicament, conține și zahăr. Utilizare numai pe cale orală (ex.: **Sirop expectorant**)..

Tinctura se obține prin dizolvarea în alcool a substanțelor active dintr-o plantă sau a unui produs chimic (ex**. tinctura de beladonă, tinctura de valeriană**). Fiind un produs mai concentrat se administrează sub formă de picături.

Ulei: preparat care conține grăsimi în stare lichidă și substanțe liposolubile (ex.: ulei de parafină, ulei de pește cu vitamina D).

2.2.3.2. Pentru uz injectabil

 # Soluții apoase injectabile s.c., i.m., i.v. Soluțiile injectabile sunt extrem de numeroase și foarte mult utilizate în practică. Majoritatea se prezintă în fiole de sticlă autocasabile (deci vechile pile utilizate la tăierea gâtului fiolelor nu mai sunt necesare!), calitate semnalată printr-un cerculeț desenat la gâtul fiolei, acolo unde ea se rupe. La unele fiole, pe capăt este imprimat un punct cu diametrul de 2-3 mm, locul unde trebuie aplicat policele în momentul ruperii fiolei. Se livrează soluții apoase care se administrează s.c., altele pentru i.m., alte soluții pentru i.v. (cele care au efect caustic asupra țesuturilor sau de la care se urmărește un efect prompt). Există și soluții care se pot injecta pe oricare din aceste trei căi.

Substanțele sensibile (degradabile) la lumină sunt livrate în fiole de sticlă fumurie.

Flacoanele cu pulbere dizolvabilă în ser fiziologic sau în solventul anexat în ambalaj, au – din momentul dizolvării – o limită de valabilitate redusă, înscrisă în prospectul însoțitor. Pe toată această perioadă – lungă sau scurtă – ele se păstrează de regulă în frigider (NU în congelator!) și imediat înaintea injectării, cantitatea extrasă din flacon se încălzește la temperatura corpului.

 # Suspensiile injectabile se introduc NUMAI i.m. profund sau local intraarticular Pot fi livrate ca atare sau sub formă de pulbere resuspendabilă (ex.: **Moldamin**). După resuspendare, flaconul trebuie bine agitat pentru omogenizarea conținutului, apoi imediat aspirat în seringă și injectat (pentru a nu risca să se depună).

Fig. 2.3. Flacon bicompartimentat. Compartimentul superior, în formă de ampulă, conține solventul lichid limpede, incolor. El este separat printr-un dop steril etanș de compartimentul inferior, în care se află medicamentul sub formă de pulbere solubilă (liofilizat de culoare albă). Prin apăsare pe capsula flaconului, lichidul din ampulă împinge dopul steril în jos și se scurge în compartimentul inferior, dizolvând liofilizatul.

Soluțiile uleioase sunt injectabile NUMAI i.m. profund. Ex..: fenobarbital fiole, în soluție uleioasă de propilenglicol. *Strict contraindicate* s.c. și i.v.!

Soluțiile perfuzabile intravenos (endovenos) sunt soluții apoase cu diferite compoziții, unele fiind izotone, altele hipertone (***ATENȚIE***, soluțiile hipertone trebuie neapărat diluate înainte de injectare!) prezentate în flacoane de sticlă sau în pungi de PVC, cu o capacitate între 50 ml și 500 ml, prevăzute cu dopuri sau dispozitive de montare a tuburilor perfuzoare. Există:

– soluții electrolitice izotone: ser fiziologic = soluție de clorură de Na 0,9 %;
– soluții electrolitice hipertone, care de obicei sunt soluții molare (soluția de clorură de K 7,45 %; soluția de clorură de Na 5,85 %). Asemenea soluții, fiind foarte concentrate, se diluează în SG 5 % sau în SF (= sol. clorură de Na 0,9 %), apoi se pot introduce i.v.
– soluții de glucoză: izotonă (5 %) și hipertone (10 %, 20 %, 33 %);
– soluții de aminoacizi;
– soluție de albumină umană 5 %, 10 % și 20 %;
– soluții combinate de electroliți: soluția Ringer;
– soluții cu diferite substanțe combinate în aceeași pungă: glucoză + electroliți + aminoacizi + emulsie lipidică pentru uz intravenos (ex.: **Kabiven Peripheral®**).

Emulsii lipidice perfuzabile intravenos: se prezintă ca o formă lichidă grăsoasă, utilizată în nutriția parenterală endovenoasă totală, în care particulele lipidice realizate sintetic (industrial, printr-o tehnologie specială) sunt de o extremă finețe. Acest tip de emulsii este singurul produs conținând grăsimi admis pentru administrare intravenoasă. Ex.: **Intralipid®** (***ATENȚIE,*** oricare alt produs uleios injectat i.v. poate produce embolie grăsoasă mortală!)

Pen-urile cu soluții apoase sterile sunt dispozitive de forma și mărimea unui stilou, prevăzute cu un ac la vârf, unde cantitatea necesară pentru o injecție se stabilește manevrând o rotiță montată la pen. Această cantitate apare afișată la o mică fereastră iar injectarea ei se realizează prin apăsarea unui buton. Ex.: pen-uri cu insulină.

2.2.3.3. Pentru uz extern.

Soluții pentru administrare topică intranazală; se fac instilații nazale (picături) cu pipeta. Ex.: **Rinofug®** soluție.

Soluții auriculare (= otice) cu decongestionante, analgezice, antiseptice sau antibiotice. Se fac instilații auriculare cu pipeta, după curățirea de secreții a conductului auditiv extern. Ex.: **Otis®**, soluție otică cu ciprofloxacină + fluocinolon.

Soluții oftalmice sterile (coliruri); se fac instilații conjunctivale cu pipeta. Ex.: **Netildex®**, – soluție oftalmică cu netilmicină + dexametazonă.

Soluții pentru aerosoli [→ 2.2.4. FORME FARMACEUTICE GAZOASE SAU FOLOSITE PRIN INHALARE]

Suspensii pentru uz extern.

Emulsii pentru uz extern (topic), utilizate în dermatologie (ex.: **Locoid®** – emulsie cutanată 1 % de hidrocortizon butyrat. Din acest produs, există în plus cremă și soluție cutanată)

Uleiuri pentru uz extern

2.2.4. FORME FARMACEUTICE GAZOASE SAU FOLOSITE PRIN INHALARE *[Drugs in gaseous state or used by inhalation]*

Sunt folosite prin inhalare în scop terapeutic local sau ca terapie sistemică:

Aerosolii care sunt alcătuiți dintr-o dispersie de particule solide sau lichide într-un mediu gazos. Se prezintă sub forma de pulberi sau de lichide care sunt antrenate de un curent de aer eliberat sub presiune. Foarte fiabile sunt dozatoarele manuale presurizate (*metered dose inhaler = MTI*), utilizate în criza de astm bronșic (cu bronhodilatatoare ß2-adrenergice [**salbutamol, fenoterol, formoterol**] sau cu glucocorticoizi inhalatori indicați în perioadele intercritice [**beclometazon dipropionat** = BDP]). Există și spray-uri nazale în flacoane presurizate (ex.: **Olynth®** – spray nazal conținând oximetazolină).

Soluții utilizabile sub formă de aerosoli cu ajutorul diverselor dispozitive de inhalare. Ex.: **Pulmozyme®** – fiole cu soluție inhalatorie conținând desoxiribonuclează umană, *indicată* în mucoviscidoză.

Oxigenul îmbuteliat sub presiune are o largă întrebuințare în intervențiile pentru resuscitarea cardio-respiratorie. Poartă denumirea de **oxigen medicinal comprimat** și este livrat în butelii de diferite capacități sub presiunea de 150 sau 200 de bari. Cele mici sunt transportabile și ușor utilizabile de către echipajele din serviciile mobile de urgență. În spitale se află de obicei o stație centrală cu butelii mari de oxigen de la care – prin tubulatură etanșă – se alimentează diversele secții, unde sunt montate guri de oxigen prevăzute cu robinete. Există și **oxigen medicinal lichefiat**, livrat în cisterne criogenice. ***ATENȚIE,*** pericol de explozie! Manevrarea buteliilor de oxigen sub presiune se va face cu blândețe, cu mâinile perfect uscate iar buteliile vor fi așezate departe de sursele de căldură

Butelii cu diferite gaze sub presiune se găsesc în blocurile operatorii ale clinicilor chirurgicale, unde se utilizează anestezice generale inhalatorii (ex.: **protoxid de azot** îmbuteliat).

2.2.5. FORME FARMACEUTICE PENTRU ADMINISTRARE RECTALĂ *[Drugs for rectal route]*

Clisme medicamentoase cu soluții sau cu suspensii (unele preîncărcate în tuburile din care vor fi introduse în rect). Ex.: **Diazepam-Desitin®** – tuburi preîncărcate cu soluție rectală.

Supozitoarele au aproximativ forma unui proiectil, substanța activă fiind încorporată în unt de cacao *(Butyrum cacao)* care este fuzibil la temperatura corpului. Ex.: **Paracetamol** – supozitoare pentru copii, **Indometacin** – supozitoare

2.3. REGULI DE PRESCRIERE A MEDICAMENTELOR *[Rules for the medical prescription]*

2.3.1. PENTRU FARMACII ÎN CIRCUIT DESCHIS

Modalitatea obișnuită de prescriere a medicamentelor pentru tratamentul ambulator este **rețeta (ordonanța medicală)**

Prescripția medicală sub formă de rețetă este documentul pe baza căruia farmacia eliberează medicamentele. Ea cuprinde oligatoriu următoarele componente:

Superscripția, formată din antetul rețetei, unde figurează instituția medicală (cabinetul medical individual, policlinica, centrul de diagnostic și tratament, spitalul) de unde este emisă, dacă este gratuită sau compensată ori NU.

Inscripția, cu rubricile unde se completează:

~ numele și prenumele pacientului, sexul, vârsta, adresa;

~ căsuța special prevăzută, unde trebuie notat numărul fișei bolnavului sau numărul din registrul de consultații sau numărul foii de observație din spital;

~ rubrica de diagnostic;

~ căsuța pentru codul de diagnostic;

Invocația: ***Rp*** (de la *recipe,* în limba latină = ia, primește), se adresează personalului din farmacie ca o invitație la efectuarea rețetei;

Urmează **prescripția** (partea «strict medicală» a rețetei), cuprinzând medicamentul recomandat și în ce cantitate anume.

Subscripția: este destinată personalului din farmacie, arătând cum trebuie pregătit medicamentul pentru a putea fi administrat. (ex.: M.f.sol. = *Misce fiat solutio* în limba latină = amestecă pentru a fi o soluție). Această indicație este necesară în cazul formulelor zise „magistrale", adică a acelor substanțe medicamentoase care trebuie preparate, dizolvate, amestecate, divizate, distribuite etc. în farmacie, pentru a putea fi apoi administrate pacientului. În cazul produselor industriale, subscripția nu mai este necesară.

Instrucția cuprinde îndrumările date bolnavului asupra felului cum trebuie folosit medicamentul. Pentru aceasta apar obligatoriu inițialele inițialele D.S. (de la *detur et signetur*, în limba latină = dă și semnează). Ea trebuie scrisă de către personalul din farmacie pe ambalajul medicamentului eliberat, astfel încât bolnavul să o poată citi și urma întocmai.

La sfârșit: data emiterii rețetei, semnătura și parafa medicului plus ștampila unității sanitare de unde a fost emisă.

Adnotatio (adscriptio) reprezintă partea completată de farmacist: data, ștampila farmaciei, numărul de înregistrare a rețetei, prețul și eventual unele modificări impuse de tehnologia de preparare.

Dăm un exemplu de formulă magistrală, indicată în stomatita aftoasă:

Rp.	
Neomicină pulvis	1 g
Vitamina A	I fiolă a 300.000 u.i.
Vitamina B_2 (riboflavin)	I fiolă a 2 ml
Nistatin pulvis	0,50 g
Anestezină	1 g
Hidrocortizon acetat (sau hemisuccinat)	IV fiole a 25 mg (sau I fiolă a 100 mg)
Glicerină boraxată 10 %	50 g
Misce f.sol.	
D.S. instilații bucale, câte ½ linguriță la 4-6 ore interval	

NU pentru toate medicamentele este necesară rețeta emisă de o unitate sanitară. Vitaminele și polivitaminele, preparatele cu săruri minerale, enzimele digestive, suplimentele alimentare, analgezicele-antipiretice, majoritatea medicamentelor antireumatice și alte grupe se pot elibera de la farmacii în modul OTC [= *over the counter* (engl.)], adică în mod liber, fără prezentarea vreunei prescripții de la medic.

2.3.2. PENTRU FOAIA DE TRATAMENT LA BOLNAVII SPITALIZAȚI

În spitale, tratamentul medicamentos este prescris zilnic pe foaia specială de tratament, inclusă în foaia de observație a bolnavului. Deobicei, există și o copie a tratamentului, defalcată pe ore și destinată personalului mediu care-l execută, lucrând în ture. Ordinea înscrierii medicației, a procedurilor terapeutice precum și a orelor de aplicare variază de la un spital la altul și de la o specialitate la alta. În general, totuși, în clinicile cu profil de medicină internă se respectă o anumită succesiune. O exemplificăm prin foaia de tratament a unui bolnav adult tânăr, internat cu pneumonie lobară și insuficiență cardiacă.

Prima zi a internării:

1. Regim hidrozaharat: cantități mici de ceai îndulcit, compot, apă, zeamă de supă de zarzavat fără sare și strecurată, suc de fructe – astfel încât să primească în 24 de ore o cantitate de lichide egală cu diureza plus 200 ml.
2. Digoxin i.v. lent la câte 8 ore interval: prima doză I fiolă de 2 ml (= 0,5 mg); a doua doză ½ fiolă (= 0,25 mg); a treia doză ½ fiolă (= 0,25 mg).
3. Furosemid i.v. câte I fiolă a 2 ml (= 40 mg) la 12 ore.
4. Penicilină G sodică. (obligatoriu după testare intradermică la alergie) i.v.: câte 800.000 UI (= câte 2 flacoane de 400.000 UI) la 6 ore
5. Gentamicină i.v. lent: câte I fiolă de 2 ml (= 80 mg) la 12 ore.

Se precizează și orele fiecărui tratament, în cazul când secția nu are ore fixe pentru administrarea anumitor medicamente, mai frecvent utilizate.

2.4. DOZAREA (POSOLOGIA) MEDICAMENTELOR *[Drugs dosage (posology)]*

Posologia este studiul dozelor terapeutice ale medicamentelor, stabilite în funcție de o serie de criterii care vor fi enumerate mai jos.

Prin **doză** se înțelege cantitatea de substanță care provoacă un anumit efect farmacologic sau toxic. Este evident că stabilirea dozelor constituie una dintre problemele fundamentale ale farmacoterapiei și toxicologiei, întrucât

erorile de dozare în minus reduc efectul terapeutic, iar supradozările pot avea consecințe grave până la intoxicații letale. Dozarea (posologia) oricărui medicament variază în funcție de următorii parametri:

– cu vârsta: la nou-născuți, la sugari, la copii și la bătrâni dozele diferă față de cele ale adulților;
– cu greutatea corporală și mai exact cu suprafața corporală;
– după calea de administrare utilizată: dozele orale sunt cele mai mari, urmate de cele stabilite pentru administrarea i.m. și apoi de cele utilizate i.v.;
– cu stadiul bolii: dozele inițiale (de atac) sunt mai mari decât cele de la sfârșitul curei (ex.curele de prednison);
– cu etapa tratamentului. Pentru unele medicamente doza de încărcare (de saturare rapidă) de la începutul tratamentului este mai mare decât doza de întreținere (ex.: digoxin). Pentru majoritatea medicamentelor antiepileptice, invers: cura începe cu doze mai mici care sunt crescute treptat urmărindu-se toleranța bolnavului;
– cu starea funcțională a rinichilor, exprimată prin clearance-ul creatininei: cu cât Cl_{cr} este mai mic, cu atât doza se scade sau administrările se fac la intervale separate prin pauze mai lungi;
– cu gravitatea afecțiunii tratate (ex.o septicemie streptococică necesită doze mult mai mari de penicilină decât o angină streptococică);
– cu urgența tratamentului. Ex.: într-o criză de convulsii generalizate, doza de diazepam (efectuat i.v. lent) este mult mai mare decât cea orală, folosită pentru efectul anxiolitic;
– cu beneficiul terapeutic obținut. Dacă nu există răspuns favorabil se poate mări doza;
– cu eventualele reacții adverse apărute în cursul tratamentului. Acestea pot impune micșorarea (până la o anumită limită) a dozei.

La unele medicamente, cum sunt medicamentele antiepileptice, metotrexatul, digoxinul și altele, se controlează nivelul seric (concentrația pe ml de ser) pentru a exista certitudinea unei dozări corecte.

Stabilirea dozelor în cursul unui tratament reprezintă atribuția și responsabilitatea medicului curant. În toate cazurile, din motive de siguranță, dozele prescrise se verifică după prospecte, tabele sau prin unele formule de calcul. În legătură cu dozarea medicamentelor, trebuie precizate următoarele noțiuni:

Este recomandabilă doza minimă terapeutică, adică doza cea mai mică prin care se obține efectul benefic. Astfel se evită pericolul unei supradozări (spre deosebire de doza maximă terapeutică, aceasta fiind apropiată de cea toxică și expunând la riscul unei intoxicații!);

– Dozele pot fi formulate pentru 24 de ore (= doza zilnică), indicându-se modul de împărțire (fracționare) pe prize și intervalele de timp dintre administrări. Exemplu:

Rp. Eritromicină comprimate a 200 mg
Nr. XL (40)
D.S. int. 8 comprimate pe zi, câte 2 la 6 ore

Ele pot fi însă formulate pentru o singură administrare (= doza/doză), indicându-se de câte ori se va repeta în decurs de 24 de ore și la ce intervale de timp. În acest caz este preferabil ca doza să fie precedată de termenul (adverbul) «câte». Exemplu:

Rp. Claritromicină comprimate filmate a 250 mg
Nr. XIV (14)
D.S.int. câte 2 comprimate la 12 ore interval

Mai rar, doza se formulează în totalitate pentru întreaga cură și apoi se împarte pe zile și pe prize.

– Ritmul de administrare diferă foarte mult de la un medicament la altul și chiar pentru același medicament în cursul unei cure terapeutice. El este dictat de nevoia de menținere a unui nivel seric eficient. Unele antibiotice, în infecții severe se administrează la intervale de câte 3 ore, iar în cazuri mai ușoare sau în scop profilactic la câte 6 sau chiar 8-12 ore (ex. penicilina G injectabilă; Ospen®).

Unele medicamente se administrează de la început o singură dată pe zi (doxiciclina, antihistaminicele de generația a II-a), altele la interval de o săptămână (Moldamin).

– La unele medicamente, cura de tratament începe cu o doză mai mare care asigură o concentrație serică ridicată și primele efecte favorabile în scurt timp. Este doza de atac sau doza de încărcare, folosită pentru digoxin (doza de saturare rapidă), voriconazol, azitromicină, doxiciclină. La aceste medicamente, pentru administrările ulterioare sau zilele următoare se continuă cu o doză mai mică dar care asigură nivelul seric necesar: este doza de întreținere.

~ Pentru orice substanță care pătrunde în organism, există o cantitate minimă care provoacă efecte toxice semnificative, fără a fi mortală: doza toxică. Anumite cantități însă pun în pericol chiar viața. În acest sens, în medicina experimentală s-au formulat noțiunile de **doză letală absolută** ($D.L._{100}$) care ucide toate animalele tratate (100 %) și **doza letală medie** ($D.L._{50}$) care ucide jumătate din animalele de experiență folosite (50 %).

Indicele terapeutic (I.T.) este raportul dintre doza letală medie (constatată în experimente pe animale = $D.L._{50}$) și doza eficace medie ($D.E._{50}$ sau ED_{50}) pentru obținerea unui efect terapeutic, adică:

$$I.T = \frac{D.L._{50}}{D.E._{50}}$$

Deoarece acest raport prezintă diferite ordine de mărime, s-a adoptat exprimarea în logaritmi zecimali. Exemple de I.T.: pentru diazepam = 100: 1; pentru morfină = 70: 1.

Interpretarea este următoarea: cu cât I.T. este mai mare, cu atât diferența dintre doza toxică și doza terapeutică eficace este mai ridicată, conferind o siguranță crescută în manipularea medicamentului administrat. Pentru evitarea oricărui risc, substanța introdusă în tratament trebuie să aibă I.T. > 10.

Fereastra terapeutică este intervalul (range-ul) dintre concentrația plasmatică minimă pentru obținerea efectului terapeutic și concentrația plasmatică cea mai ridicată pentru acest efect, fără a produce efecte toxice.

Doza eficace mediană *[the median effective dose (ED_{50})]* este doza la care 50% din indivizi manifestă efectul urmărit..

Doza toxică mediană *[the median toxic dose (TD50)]* este doza necesară pentru a produce un efect toxic specific la 50 % din animalele de experiență.

Doza letală mediană [*the median lethal dose (LD_{50})]* se numește dacă efectul toxic se manifestă prin moartea a 50% din animalele care au primit substanța.

Aceste valori permit compararea efectelor terapeutice în loturile experimentale având aplicații clinice. Astfel, dacă ED_{50} de la două medicamente produc efectul urmărit, primul la 5 mg iar cel de al doilea la 500 mg, rezultă că primul este de 100 de ori mai activ decât al doilea. În mod similar se poate obține un index de selectivitate comparând ED_{50} la două efecte obținute de un medicament larg utilizat în populație (ex. efectul de suprimare a tusei comparativ cu efectul sedativ al opiaceelor).

3. FARMACOCINETICĂ
[Pharmacokinetics]

DEFINIȚII & EXPLICAȚII

Absorbție = pătrunderea unei substanțe în interiorul organismului, în sânge sau în țesuturi. A se deosebi de adsorbție care înseamnă fixarea reversibilă a unei substanțe (molecule, particule) la suprafața unui solid adsorbant.

Distribuție = raportul între concentrația unui medicament în sânge și concentrația în întregul ansamblu de țesuturi și organe.

Excreție = eliminarea din corp a produselor rezultate din activitatea metabolică (produse reziduale, de deșeu: apa, dioxidul de carbon, produși azotați, unele substanțe minerale etc)

Metabolizarea medicamentelor = succesiunea de reacții chimice prin care trece un medicament și unde, la fiecare etapă, produsul rezutat este un metabolit.

Peak (pic) al unui medicament = concentrația plasmatică maximă realizată de un medicament după ce a fost introdus în corp.

3.1. ABSORBȚIA, CIRCUITUL ȘI DISTRIBUȚIA MEDICAMENTELOR
[Drug absorption, movement and distribution throughout the organism]

În prezentarea circuitului medicamentelor în organism trebuie deosebite două mari categorii de substanțe:
- cele administrate pentru acțiune sistemică, cu efect asupra unui organ-țintă;
- cele administrate pentru efectul local (topic).

Este evident că vorbind despre circuitul medicamentelor – cu parcurgerea treptelor care vor fi descrise mai jos – ne vom referi la medicamentele cu

Tabelul 3.1. Fazele evoluției unui medicament în organism (de la administrare până la apariția efectului terapeutic)

Denumirea fazei	Include
I. Faza biofarmaceutică	Eliberarea substanței active din forma ei de prezentare; pentru o formă farmaceutică solidă acest fenomen constă în dezintegrarea în granule și apoi dezagregarea în particule fine.
	Urmează dizolvarea în lichidele biologice de la locul de administrare. Dizolvarea are loc la nivelul particulelor, granulelor și chiar a formei solide; ea constă în dispersarea substanței active la nivel molecular în lichidele biologice de la locul de administrare.
II. Faza farmacocinetică	Absorbția = pătrunderea substanței în circulația sanguină
	Distribuția = dispersia sau răspândirea substanței prin lichidele și țesuturile din corp.
	Metabolizarea (sau biotransformarea sau inactivarea) = transformarea compușilor inițiali cu structură complexă în metaboliți.
	Excreția = eliminarea substanțelor (sau a metaboliților rezultați) din corp. În situații excepționale, unele medicamente se pot acumula în organism în mod ireversibil
III. Faza farmacodinamică	Are loc prin fixarea moleculelor de substanță activă pe receptorii specializați și pe substratul reactiv din celule. Este urmată de declanșarea acțiunii farmacodinamice: mai întâi la nivel local, apoi la nivelul țesuturilor, organelor și – în final – la nivelul întregului organism.

acțiune sistemică. La medicamentele cu acțiune topică mecanismul este mult mai simplu.

3.1.1. ABSORBȚIA MEDICAMENTELOR *[Drug absorption]*

Depinde de forma de prezentare a fiecărui medicament și poate avea loc la numeroase niveluri .

3.1.1.1. Absorbția medicamentelor de uz sistemic *[Absorption of the drugs for systemic use]*

a) **La nivelul mucoaselor digestive** *[In the gastrointestinal tract]* se absorb forme lichide și forme solide solubile ale medicamentelor.

Sublingual: se absorb foarte bine derivații de nitroglicerină indicați în tratamentul crizei de angină pectorală (angor pectoris): **Nitroglicerină** – comprimate sublinguale; **Nitromint®** – spray sublingual.

La nivelul mucoasei gastrice: alcoolul etilic.

La nivelul mucoasei jejuno-ileale (intestinul subțire): formele orale solide de medicamente, soluțiile orale, siropurile. Menționăm formele orale de antibiotice (**fenoximetil-penicilina = Ospen®, amoxicilina**), medicația antituberculoasă, fluorchinolonele orale (**ciprofloxacin, ofloxacin**), vitaminele lipo- și hidrosolubile, fierul, antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS: **acid acetilsalicilic, ibuprofen, diclofenac).**

NOTĂ. Atragem atenția că există și medicamente cu acțiune antibacteriană asupra florei tubului digestiv și care se absorb foarte puțin sau deloc prin mucoasa intestinală: **rifaximin (Normix®), nifuroxazid (Ercefuryl®), furazolidon.**

La nivelul mucoasei rectale se absorb substanțele introduse sub formă de supozitoare (**paracetamol, indometacin, tramadol, metamizol [Novocalmin®]** și cele sub formă de clismă **(Diazepam-Desitin®** soluție rectală preambalată în pompiță**).**

b) **Prin mucoasele tractului respirator:**

Prin mucoasa nazală, folosind instilații de picături: preparatele de hormon antidiuretic (ADH) tip **Adiuretin®**.

Prin mucoasele căilor respiratorii inferioare: aerosoli cu efect fluidifiant al sputei și stimulant al expectorației. Ex.: **acetilcisteina (Fluimucil®** soluție inhalatorie și pentru instilații endotraheale.)

La nivelul bronhiolelor terminale din sacii alveolari: aerosoli de bronhodilatatoare β2-adrenergice selective (ex.: **salbutamol = Ventolin®, fenoterol = Berotec®**), aerosoli de anticolinergice (ex.: **ipratropium bromat = Ipravent 20-Inhaler®**), glucocorticoizi inhalatori (ex.: **beclometazon dipropionat = BDP = Clenil®, budesonid = Pulmicort®**), majoritatea utilizate în tratamentul astmului bronșic, unele indicate în bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC).

c) La nivelul tegumentelor:

Cu efect asupra unui organ-țintă: sistemele transdermice tip plasture (emplastru, patch). Ex.: **Nitroderm TTS®** – sistem transdermic cu eliberare treptată de nitroglicerină, indicat în profilaxia crizelor de angină pectorală.

Cu acțiune analgezică, prin sistem transdermic cu plasture (patch). Ex.:**Fentanyl**, opioid de sinteză sub formă de plasture transdermic cu eliberare treptată, comercializat ca **Algogesic®, Fentanyl Actavis** și **Fentanyl TTS Sandoz**, indicate în durerile cronice produse de neoplazii avansate.

d) Absorbția din locurile injectabile are loc:

În spațiul subcutanat, prin rețeaua capilară din derm (ex.: **insulina**).

În spațiul intramuscular, prin rețeaua capilară care irigă mușchiul. Există însă medicamente cu absorbție rapidă (ex.: **penicilina cristalină**) și medicamente cu absorbție lentă (cele sub formă de suspensii, ex.: **benzatin-benzilpenicilina = Moldamin®, betametazonă = Diprophos®**).

Pentru medicamentele injectate i.v.sau prin PEV nu se pune problema absorbției deoarece ele sunt introduse direct în circulația sanguină.

3.1.1.2. Absorbția medicamentelor de uz topic *[Absorption of topical agents]*

Au absorbția limitată la zona tratată, exercitând un efect strict local. Ex.: preparate dermatologice (**clotrimazol = Canesten®** cremă antifungică; **terbinafin = Lamisil®** gel și cremă antifungică; unguent cu **tetraciclină**; **acid fusidic = Fucidin®** cremă antistafilococică), preparate oftalmologice (**gentamicină** picături oftalmice; **aciclovir = Zovirax®** unguent oftalmic; **dexametazonă** picături oftalmice).

NOTĂ. Atragem atenția că numeroase preparate de uz topic au și forme pentru uz sistemic, acestea respectând regulile de absorbție în funcție de calea de administrare.

3.1.2. CINETICA ȘI DISTRIBUȚIA MEDICAMENTELOR ÎN ORGANISM *[Kinetics and distribution of absorbed drugs]*

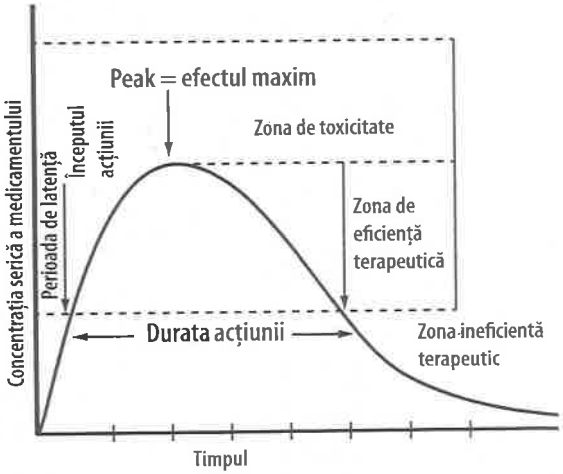


Fig. 3.1. Curba de concentrație serică și zonele de acțiune pentru oricare medicament administrat

Circuitul medicamentelor în organism parcurge mai multe etape:

I. Transportul în sânge: odată ce sunt absorbite în organism, medicamentele ajung în circulația sanguină, unde o parte circulă legate de proteinele plasmatice.

II. Distribuția: din sânge, medicamentele pătrund apoi în mod selectiv în țesuturile și organele-„țintă". Acțiunea tuturor medicamentelor se desfășoară după legarea de farmacoreceptorii specifici și tranzitarea membranelor celulare.

III. Fixarea în țesuturi: unele substanțe se depozitează în țesuturi (cele liposolubile în țesutul adipos), altele în diferite organe (ficat, rinichi), altele ajung în lichidele biologice (LCR, lichidul interstițial), iar anumite substanțe liposolubile, care pot traversa bariera hemato-encefalică, pătrund în sistemul nervos central.

IV. Efectul medicamentului este condiționat de interacțiunea cu farmacoreceptorii celulari [→ cap. 4. – FARMACODINAMIE & FARMACOLOGIE MOLECULARĂ].

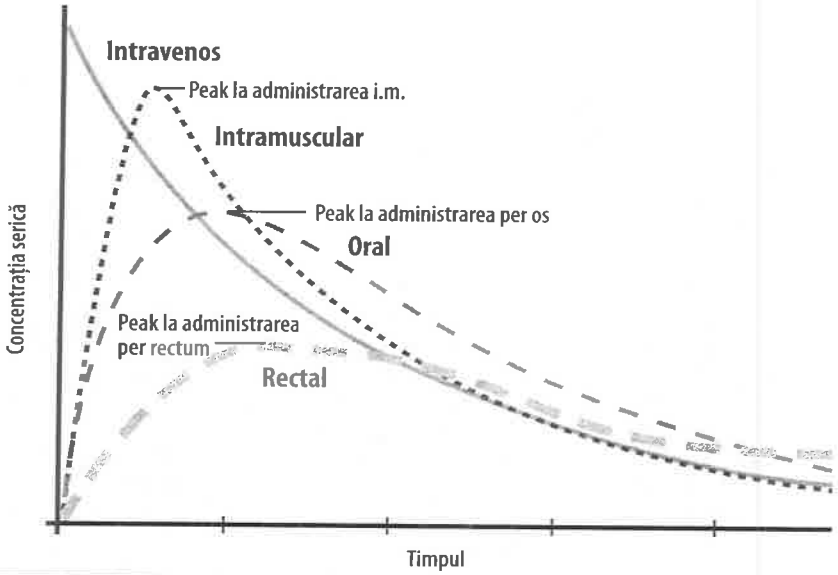


Fig. 3.2. Curbele comparative ale concentrațiilor serice și peak-ul în funcție de calea de administrare a medicamentelor. Se observă că peak-ul (momentul de concentrație serică maximă) la administrarea i.v. apare imediat după momentul injectării; în cazul administrării i.m., el se situează după un anumit timp de la injectare, fiind și mai tardiv la administrarea orală și mai ales la cea pe cale rectală.

V. Ultima etapă o reprezintă încheierea activității medicamentului prin transformarea (metabolizarea) lui și prin eliminarea, pe diferite căi, a produșilor rezultați din dezintegrare.

Momentele importante marcate pe parcursul unui medicament pot fi citite pe curbele din figurile nr. 3.1. și 3.2.

- începutul acțiunii;
- atingerea peak-ului (concentrația plasmatică maximă);
- durata acțiunii

3.2. METABOLIZAREA ȘI EPURAREA (EXCREȚIA) MEDICAMENTELOR
[Drugs metabolism and excretion]

Incetarea activității unui medicament în organism se produce prin două mecanisme:

a) prin metabolizare, proces prin care molecula medicamentului este modificată și bioinactivată. Rolul principal îi revine aici ficatului, adevărat „laborator al organismului" (în insuficiența hepatică din hepatitele acute severe sau din ciroze, acest mecanism nu mai funcționează!). Unii agenți medicamentoși acționează asupra enzimelor din organism stimulându-le sau inhibându-le. Substanțe inductoare (cu efect stimulant asupra enzimelor) sunt – printre altele – fenobarbitalul, fenitoina, carbamazepina. Ele intensifică metabolizarea unor medicamente, micșorându-le activitatea. Alte substanțe au efect de inhibare a enzimelor și astfel metabolizarea medicamentelor este întârziată și diminuată, existând riscul de acumulare și reacții toxice;

b) prin excreție renală, variabilă, în funcție de clearance-ul fiecărei substanțe. **Clearance-ul plasmatic** se definește ca fiind volumul virtual de plasmă epurat de acea substanță în unitatea de timp (=un minut). [→ § 3.3.4. CLEARANCE-ul PLASMATIC (COEFICIENTUL DE EPURARE)]

La epurarea medicamentelor din organism participă, în ordinea descrescândă a importanței:

- rinichii: eliminare prin urină;
- ficatul: eliminare prin bilă;
- intestinul: se elimină medicamentele neabsorbabile sau unele componente adjuvante;
- laptele matern (***ATENȚIE*** la sugarii alăptați de mame în tratament, care – odată cu laptele – le oferă și medicamentele consumate de ele!)
- plămânul: eliminare prin aerul expirat;
- saliva;

– pielea: eliminare prin sudoare;
– lacrimile: cantitate foarte mică.

De menționat că toate căile de eliminare menționate sunt folosite și pentru epurarea substanțelor otrăvitoare din intoxicații.

3.3. PRINCIPALII PARAMETRI UTILIZAȚI ÎN FARMACOCINETICĂ
[Main parameters used in pharmacokinetics]

3.3.1. BIODISPONIBILITATEA *[Bioavailability]*

Este cantitatea (procentul) dintr-un medicament ajuns în circulația sanguină după ce a fost administrat pe una dintre căile de introducere sistemică, exceptând calea i.v. care reprezintă etalonul de referință. În mod uzual se calculează ca **biodisponibilitate absolută**, după administrarea pe o cale extravasculară (spre exemplu per os, s.c. sau i.m.), comparând cu administrarea i.v. În aceste situații rezultatul se exprimă procentual față de rezultatul administrării pe cale i.v. În cazul unui medicament primit pe cale orală, formula de calcul este:

$$\text{Biodisponibilitate absolută \%} = \frac{\text{Concentrația plasmatică după administrare orală}}{\text{Concentrația plasmatică după administrare i.v.}} \times 100$$

Se poate calcula și ca **biodisponibilitate relativă**, comparând cu o altă substanță sau cu o altă formă farmaceutică a aceluiași medicament și aplicând formula:

$$\text{Biodisponibilitate relativă \%} = \frac{\text{Concentrația plasmatică a unei forme farmaceutice testate}}{\text{Concentrația plasmatică a unui produs standard}} \times 100$$

Exemple de biodisponibilitate:
– **Oxicodonă**, alcaloid natural din opiu, cale de administrare orală: biodisponibilitate 60-80 %
– **Sumatriptan (Imigran®)**, antimigrenos, agonist serotoninic selectiv al receptorilor 5 HT_1, administrare p.o.: biodisponibilitate 14 %.
– **Carbamazepin**, antiepileptic de primă alegere, p.o.: biodisponibilitate 85-100 %.
– **Gabapentin (Gabagamma®)**, antiepileptic adițional, utilizat și împotriva durerilor neuropate (nevralgie de trigemen, discopatie lombară cu iritație radiculară) administrare p.o.: 50-60 %.
– **Memantină,** medicament anti-demență, p.o.: biodisponibilitate 100 %.

3.3.2. TIMPUL DE ÎNJUMĂTĂȚIRE ($T_{1/2}$) *[Half-life time]*

Este timpul scurs de la introducerea unui medicament până la reducerea concentrației sale sanguine la 50 %. El măsoară de fapt viteza de epurare a acelui medicament din organism. Se consideră că eliminarea este completă după 7 $T_{1/2}$. Determinarea acestui timp este utilă pentru stabilirea precisă a dozelor și a intervalului dintre dintre doze (prize).

Există:

timpul de înjumătățire legat de faza de distribuție ($t_{½}$ α) care exprimă durata necesară pentru ca substanța să ajungă la jumătatea concentrației plasmatice în urma repartizării ei în țesuturi. Este un timp mai rapid;

timpul de înjumătățire legat de faza de epurare ($t_{½}$ β) care exprimă durata necesară pentru ca medicamentul să ajungă la jumătatea concentrației plasmatice datorită eliminării pe diferite căi (renală, căi biliare etc.) este un timp cu valoare mai lentă.

Formula de calcul al timpului de înjumătățire a unei substanțe, în general:

$$T_{1/2} = \frac{\text{Volumul de distribuție a substanței}}{\text{Clearance-ul plasmatic al substanței}} \times 0{,}693$$

Exemple de $T_{1/2}$:
– **Tramadol (Tramal®)**, opioid de sinteză, administrare p.o., i.m., i.v.: $T_{1/2} = 6$ ore (este prelungit în insuficiența renală!)
– **Fenitoin**, antiepileptic de primă alegere, administrare p.o., i.m.: $T_{1/2} = 20$ ore
– **Acid valproic (Convulex®, Depakine®)**, antiepileptic de primă alegere, administrare p.o.: $T_{1/2} = 15\text{-}17$ ore.
– **Amantadin (Viregyt K®)**, antiparkinsonian de tip dopaminergic, p.o.: $T_{1/2} = 10\text{-}15$ ore (la vârstnici și în insuficiența renală este de 2-3 ori mai lung!).
– **Fluoxetin (Prozac®)**, antidepresiv din grupa inhibitorilor selectivi ai recaptării serotoninei (SSRI), p.o.: $T_{1/2} = 4\text{-}6$ zile (metabolitul activ, norfluoxetina: 4-16 zile!).

3.3.3. *PEAK*-UL (PICUL SERIC, VÂRFUL DE CONCENTRAȚIE MAXIMĂ PLASMATICĂ) *[Peak (the highest plasma concentration level)]*

În unele lucrări acest parametru apare românizat sub forma «pic», însemnând atingerea concentrației plasmatice de vârf. Este evident că atingerea acestei concentrații de vârf pentru oricare medicament va fi cea mai rapidă în cazul introducerii i.v., va fi ceva mai lentă în administrarea pe căi invazive extravasculare (injecții i.m. și s.c.) și mult mai lentă la utilizarea căilor naturale (per os, intrarectal). În cazul preparatelor cu eliberare întârziată sau prelungită, atingerea peak-ului este mai lentă. (Reamintim că aceste preparate NU se administrează i.v.).

Exemple de peak seric (plasmatic):
- **Fenobarbital** per os: *peak* seric = 6-12 ore.
- **Lamotrigin (Lamictal®)** antiepileptic de a II-a alegere, p.o.: *peak* seric = 2 ½ ore.
- **Trihexifenidil (Romparkin®)**, antiparkinsonian de tip anticolinergic, p.o.: *peak* seric = 1 ½ – 2 ore.
- **Sulpiridum (Eglonyl®)**, antipsihotic (neuroleptic) din grupa benzamidelor, p.o.: *peak* seric = 3-6 ore.
- **Diazepam**, anxiolitic (tranchilizant) din grupa benzodiazepinelor p.o.: *peak* seric = 1 oră.

3.3.4. CLEARANCE-ul PLASMATIC (COEFICIENTUL DE EPURARE) *[Plasma clearance (coefficient of removal)]*

Clearance-ul unei substanțe este volumul virtual de plasmă epurat de acea substanță în unitatea de timp (cel mai frecvent se folosește raportarea «pe minut», uneori însă se exprimă și «pe oră»). Prin urmare este o noțiune abstractă, matematică, dar foarte importantă în fiziologie, în famacologie, în explorarea de laborator, în toxicologie etc. Cel mai cunoscut și mai des utilizat în practică este clearance-ul creatininei (Cl cr), constantă de laborator care reflectă starea funcțională a glomerulilor renali. Dar ***ATENȚIE,*** Cl cr, fiind un clearance renal, are formula de calcul diferită față de formula de mai jos, utilizată pentru medicamente!). Pentru clearance-ul plasmatic al unui medicament formula de calcul este:

$$\text{Clearance plasmatic} = \frac{\text{Doza administrată}}{\text{Aria de sub curba concentrației plasmatice}}$$

Exemple de clearance (Cl) al unor medicamente:
- **Duloxetină (Cymbalta®)**, antidepresiv din grupa inhibitorilor selectivi bivalenți ai recaptării serotoninei (5-HT) și noradrenalinei (NA): Cl plasmatic după administrare p.o. = 33-261 l/oră (în medie 101 l/oră); Cl plasmatic după administrare i.v. = 22-46 l/oră.
- **Agomelatină (Valdoxan®)**, antidepresiv din grupa agoniștilor melatoninergici (pe receptorii MT_1 și MT_2). Cl plasmatic după administrare p.o.: 1100 ml/min (Cl foarte ridicat!)

4. FARMACODINAMIE ȘI FARMACOLOGIE MOLECULARĂ
[Pharmacodynamics and molecular pharmacology]

DEFINIȚII & EXPLICAȚII

Corpii striați = nucleii cenușii centrali = două mase de nuclei nervoși, una în dreapta, una în stânga, formate din neuroni situați la baza emisferelor cerebrale (în diencefal), având aspect striat datorită alternanței de substanță albă cu substanță cenușie. Au un rol important în reglarea motilității extrapiramidale (mișcările automate).

Dalton = unitate de masă atomică egală cu 1/12 din masa atomului de carbon.

Hipotalamus = mică regiune din diencefal, situată în partea anterioară a ventriculului III. Este alcătuit din mai mulți nuclei formați din neuroni cu funcții importante: asigură unele reflexe complexe comportamentale și emoționale; coordonează termoreglarea și senzațiile privind necesarul de alimente și lichide (centrul sațietății); controlează diureza (prin hormonul antidiuretic, stocat ulterior în hipofiza posterioară) și numeroase funcții vegetative (metabolismul energetic, echilibrul hidroelectrolitic, respirația, circulația); intervine în funcția sexuală, în producerea somnului, în apariția unor stări emoționale (frică, furie).

Inhibitorii monoaminooxidazei (IMAO) = grup de medicamente antidepresive care acționează prin creșterea concentrației de catecolamine encefalice (noradrenalină, serotonină) prin inhibarea dezaminării oxidative a acestora.

Izoprenalină = medicament cu efect bronhodilatator, aparținând grupei de substanțe β-adrenergice neselective. Cândva utilizat în tratamentul crizei de astm bronșic (sub denumirea de Aleudrin), în prezent a fost abandonat în favoarea substanțelor β2-adrenergice cu selectivitate înaltă (ex.: salbutamol).

Locus niger = «locul negru» = grupare de neuroni încărcați cu pigment, situată la baza pedunculilor cerebrali. Are rol în motilitatea extrapiramidală (mișcările automate).

Reacții de hipersensibilitate (reacții alergice) → cap. 25. MEDICAȚIA ANTIALERGICĂ.

Sinapsă = microstructura complexă care asigură transmiterea influxului nervos de la un neuron la altul și de la neuroni la fibrele musculare (în placa motorie terminală) prin activarea neurotransmițătorilor specializați de la acest nivel.

Sistemul extrapiramidal = ansamblul de nuclei cenușii (= grupe de neuroni) situați în regiunile subcorticale și subtalamice și căile lor de tranmitere prin care se asigură motilitatea automată, dozarea și finețea mișcărilor, mimica feței, modulațiile vocii. Spre deosebire de sistemul piramidal, cel extrapiramidal NU este supus voinței.

Sistemul limbic = grup de arii și structuri, situate pe fața medială a emisferelor cerebrale, cu rol în generarea stărilor emoționale, în memoria de scurtă durată și în unele modalități comportamentale.

Talamus = masă de substanță cenușie situată la baza emisferelor cerebrale, formată din mai multe grupe (= nuclei) de neuroni senzitivi. Aici fac sinapsă neuroni aparținând majorității căilor aferente (= senzitive și senzoriale).

* * *

4.1. FARMACORECEPTORII
[Pharmacoreceptors]

Un mare număr de medicamente acționează în organism prin intermediul unor anumiți receptori (farmacoreceptori), asupra cărora pot avea efect agonist (de stimulare a activității lor) sau antagonist (de inhibare a activității lor).

Receptorii sunt macromolecule proteice care pot lega în mod specific anumite substanțe, formând complexe active biologic. Autacoizii, hormonii și numeroase medicamente își exercită acțiunea prin intermediul acestor receptori. Se numesc **farmacoreceptori** cei care sunt capabili să primească și să interacționeze cu medicamentele.

Un **autoreceptor** este tipul de receptor localizat în membrana presinaptică de la nivelul sinapselor interneuronale. El îndeplinește rolul de feed-back negativ în transmiterea semnalelor. Este receptor sensibil numai față de neurotransmițătorii sau hormonii eliberați de neuronii de care aparține membrana presinaptică.

Un **heteroreceptor** este un receptor care reglează sinteza și/sau eliberarea altor mediatori chimici în afara propriului său ligand.

Menționăm principalii receptori:

~ **Receptorii α-adrenergici** sunt situați la nivelul terminațiilor nervoase simpatice și răspund la stimularea cu noradrenalină. Se deosebesc două categorii:

– **receptorii α_1**, postganglionari sau postsinaptici, care se află în mușchii netezi ai vaselor sanguine; stimularea lor produce vasoconstricție;

– **receptorii α_2**, presinaptici, a căror stimulare determină scăderea secreției de noradrenalină.

~ **Receptorii β-adrenergici** sunt structuri moleculare situate la terminarea fibrelor simpatice și răspund la stimularea (printre altele) cu izoprenalină. Se deosebesc două categorii:

– **receptorii β_1**, localizați în principal în miocard; stimularea lor are efect de creștere a excitabilității miocardului (batmotrop pozitiv) și a tonusului miocardic (tonotrop pozitiv) precum și de accelerare a ritmului cardiac (cronotrop pozitiv). În plus au efect inhibitor asupra motilității intestinale și produc lipoliză;

– **receptorii β_2**, situați în mușchii netezi ai bronhiilor; stimularea lor produce bronho- și bronhiolodilatație.

În plus relaxează vasele periferice și stimulează glicoliza musculară.

~ **Receptorii colinergici** sunt localizați pe membranele neuronilor parasimpatici din diferite organe și răspund la stimularea cu acetilcolină. Se împart în două categorii:

– **receptorii colinergici muscarinici** (notați cu **M**) sunt polipeptide cu masa moleculară de circa 80000 daltoni.Ei sunt de mai multe tipuri:M_1, M_2, M_3, M_4, M_5. Stimularea lor determină bradicardie, dilatare arteriolară cu scăderea tensiunii arteriale, contracția musculaturii intestinale, constricție (spasm) al bronhiilor, creșterea secrețiilor în arborele bronșic.

M-colinoliticele sunt medicamente antagoniste ale receptorilor muscarinici. Se clasifică în trei clase principale:

a) Produse naturale. Dintre acestea fac parte atropina și scopolamina care sunt alcaloizi naturali și neselectivi, deci antagonizează toate tipurile de receptori muscarinici.

b) Produse semisintetice. Sunt derivați ai alcaloizilor naturali care diferă de compușii naturali prin proprietățile farmacocinetice și durata de acțiune.

c) Produse sintetice. Unele manifestă selectivitate pe un anumit tip de receptor muscarinic, cum sunt homatropina și tropicamida care au o durată de acțiune mult mai scurtă decât atropina; ipratropium și tiotropina sunt folosite în tratamentul bronhopneumopatiei obstructive cronice. Dintre compușii sintetici cu oarecare selectivitate menționăm tolterodina și oxybutynin, indicate în incontinență urinară.

– **receptorii colinergici nicotinici** (notați cu N sau cu nAChR), au ca mediator alcaloidul nicotină. Ei sunt formați din 5 subunități proteice. Stimularea lor produce tahicardie, hipertensiune arterială, polipnee, midriază, accelerarea peristaltismului intestinal.

Efectele stimulării receptorilor muscarinici sunt asemănătoare celor produse de muscarină, un alcaloid toxic din ciuperca buretele pestriț (*Amanita muscaria)*; efectele stimulării receptorilor nicotinici sunt asemănătoare celor produse de nicotină, alcaloidul din tutun *(Nicotiana tabacum).*

~ **Receptorii cortizonici** aflați în citoplasma celulară leagă glucocorticoizii și favorizează sinteza de proteine enzimatice și de proteine cu proprietăți antiinflamatorii, având un rol în efectele terapeutice ale corticosteroizilor.

~ **Receptorii digitalici** sunt situați în miocard. Medicamentele digitalice își exercită acțiunea prin fixarea de acești receptori, având efecte pozitive din punct de vedere tonotrop, inotrop și batmotrop și efecte negative din punct de vedere cronotrop și dromotrop.

~ **Receptorii dopaminergici** sunt prezenți în sinapsele nervoase de la nivelul vaselor renale și din intestin și răspund la stimularea cu dopamină (acid aminat format din DOPA = dihidroxifenilalanină). Prin excitarea acestor receptori se produce vasodilatație în rinichi cu creșterea debitului urinar, dilatarea vaselor coronariene, creșterea debitului și forței de contracție a inimii, inhibarea acțiunii prolactinei. Proprietățile acestor receptori sunt utilizate în combaterea șocului, în special cel cardiogen.

~ **Receptorii specifici pentru eritropoietină** (factorul de creștere a eritrocitelor), situați în măduva hematopoietică, condiționează activitatea acesteia pentru proliferarea și diferențierea formelor tinere eritroblastice în eritrocite (hematii) mature.

~ **Receptorii histaminici** sunt cei care răspund la histamină. Se deosebesc două categorii:

– **receptorii H_1**, a căror stimulare declanșează dilatarea capilarelor, prăbușirea tensiunii arteriale, contracția mușchilor netezi intestinali, spasm bronșic (bronhioloconstricție). Aceste fenomene se întâlnesc toate cu o mare intensitate în șocul anafilactic și sunt limitate la arborele bronșic în cazul crizei de astm bronșic. Medicația antialergică se bazează pe blocarea acestor receptori.

– **receptorii H_2** sunt situați în mucoasa gastrică; excitarea lor produce o hipersecreție acidă în stomac. Medicația antiacidă modernă se bazează pe substanțe care blochează receptorii H_2 din mucoasa gastrică.

~ **Receptorii insulinici** se află pe membrana celulară și favorizează pătrunderea insulinei în celule, unde aceasta va acționa prin metabolizarea glucidelor. În diabetul zaharat tip 2 (non-insulinodependent), insulina poate fi secretată

normal, dar receptorii au o slabă afinitate și capacitate de acțiune. Biguanidele și sulfamidele hipoglicemiante sunt folosite în tratamentul acestui tip de diabet zaharat deoarece redau receptorilor insulinici capacitatea lor funcțională.

~ **Receptorii de leucotriene** sunt situați în bronhiile mici și bronhiole. Ei intervin în crizele de astm bronșic producând contracția musculaturii netede a acestor bronhii, crescând permeabilitatea capilară cu transudarea de lichide și mobilizând leucocitele care infiltrează local mucoasa. În tratamentul astmului bronșic sunt utilizați – alături de alte medicamente – antagoniștii receptorilor pentru leucotriene (ex. montelukast sodic = **Singulair®**)

~ **Receptorii specifici pentru ocitocice**, aflați în miometru (mușchiul uterin) condiționează activitatea ocitocinei pentru declanșarea contracțiilor uterine.

~ **Receptorii opiacei (morfinici)** sunt prezenți în neuronii din anumite formațiuni ale SNC (talamus, sistemul limbic, sistemul reticular), fixând electiv morfina dar și unii produși endogeni cu efecte apropiate (endorfine, enkefaline).

~ **Receptorii pentru prostaglandine** sunt de mai multe feluri. Pentru prostaglandinele D există receptorii notați cu PD. Pentru prostaglandinele E există receptorii notați PE, situați în unii mușchi striați și în mucoasa gastroduodenală. Pentru prostaglandinele F sunt receptorii notați PF, situați în musculatura bronșică și în musculatura uterină a femeii gravide. Pentru prostaciclină, receptorii notați IP, situați în mucoasa gastrică.

~ **Receptorii pentru serotonină (5-hidroxitriptamină = 5-HT).** În creier, serotonina, activează 7 receptori: 5-HT_1 (cu variantele 5-HT_{1A}; 5-HT_{1B}; 5-HT_{1C}; 5-HT_{1D}; 5-HT_{1E}; 5-HT_{1F}); 5-HT_2 (cu variantele 5-HT_{2A}; 5-HT_{2B}; 5-HT_{2C}); 5-HT_3; 5-HT_4; 5-HT_5; 5-HT_6; 5-HT_7. Receptorii 5-HT_1 au acțiune antidepresivă, anxiolitică, antipanică, antifobică, antibulimică, antiobsesională, anticompulsivă, iar receptorii 5-HT_2 au acțiune antipsihotică asupra simptomelor negative.

4.2. AUTACOIZII
[Autacoids]

Dintre substanțele produse în mod fiziologic de către țesuturi, un rol funcțional activ revine **autacoizilor**, care acționează tot prin intermediul receptorilor. Autacoizii – considerați hormoni locali, secretați însă NU de către glandele endocrine, ci de diferite celule – se găsesc fie ca precursori, fie într-o formă liberă, fie temporar inactivi dacă sunt legați de alte substanțe.

În funcție de structura lor, **autacoizii** sunt de trei tipuri: amine, polipeptide și lipide biologic active. **Aminele biologic active** sunt reprezentate de histamină și serotonină. **Peptidele biologic active** sunt: angiotensinele, kininele, peptide natriuretice, peptidul intestinal vasoactiv (VIP), substanța P, neurotensina și endotelinele. **Lipidele biologic active** sunt diverși metaboliți ai acidului arahidonic: prostaglandine, leucotriene, tromboxani și lipoxine.
Principalii autacoizi:

4.2.1.HISTAMINA *[Histamine]*

Este o amină biogenă, $C_5H_9N_3$, secretată de către granulocitele bazofile din sânge, de mastocite, de celulele din epiderm și mucoasa gastrică și de unele celule nervoase. Ea acționează prin intermediul unor receptori specializați, având efecte multiple:

~ Acționând asupra receptorilor tip H_1, histamina declanșează reacțiile de hipersensibilitate imediată (reacții alergice de tip I = reacții anafilactice), care pot fi foarte intense și anume producând:
– scăderea marcată a tensiunii arteriale (până la starea de șoc anafilactic!) prin vasodilatația arteriolelor terminale și a venulelor postcapilare;
– apariția de urticarie, edeme periferice cu substrat alergic (edeme angioneurotice) și edem laringian, prin creșterea permeabilității capilare însoțită de transudare de lichid plasmatic în spațiul extracelular;
– crize de dispnee paroxistică (contribuie la însăși criza de astm bronșic) prin bronhoconstricția produsă de contractura musculaturii netede a bronhiilor mici.

~ Acționând asupra receptorilor tip H_2 din mucoasa stomacului, histamina declanșează o secreție gastrică bogată în acid clorhidric și pepsină (secreție hiperacidă), fiind o condiție favorizantă la apariția ulcerului gastric

~ Acționând asupra receptorilor tip H_3 (receptori presinaptici), histamina exercită efecte inhibitorii la nivelul unor terminații histaminergice din sistemul nervos central.

Blocantele tuturor acestor receptori sunt folosite în scop terapeutic în stări și boli alergice. Cu un termen generic ele sunt desemnate ca **antihistaminice.** Există:
– **Antihistaminice de uz sistemic**, blocante ale receptorilor H_1. Dintre acestea fac parte din generația I: ciproheptadina (Peritol®) clemastina (Tavegyl®), clorfeniramina, prometazina (Romergan). În generația a II-a se înscriu: loratadina (Claritine®), desloratadina (Aerius®), cetirizina (Zyrtec®), levocetirizina (Xyzal®) [→ ANTIHISTAMINICE DE UZ SISTEMIC în cap. 25]. Indicațiile farmacoterapice ale antihistaminicelor de uz sistemic sunt: urticaria; eczema;

rinitele alergice; febra de fân; edemul angioneurotic Quincke; boala serului; fenomenele alergice produse de înțepături de insecte sau de contactul cu unele plante.
– **Antihistaminice antiacide,** blocante ale receptorilor H_2 din mucoasa gastrică, având efect antiacid. Ele includ: cimetidina, ranitidina (Zantac®), famotidina (Quamatel®), nizatidina (Axid®) [→ ANTIHISTAMINICE H_2 în cap.7]. Indicațiile famacoterapice ale acestora: ulcerul gastric sau duodenal; esofagita de reflux; prevenirea hemoragiilor digestive superioare în unele intervenții chirurgicale și în coma hepatică; ulcere medicamentoase produse de medicația AINS.

4.2.2. BRADIKININA *[Bradykinin]*

La fel ca alte kinine, bradikinina se formează din kininogen (o proteină plasmatică cu masă moleculară înaltă) sub acțiunea unei enzime, kalicreina, în plasmă și în unele țesuturi. Este un vasodilatator puternic, crește permeabilitatea capilară, produce contracția musculaturii netede, bronhoconstricție și stimulează receptorii dureroși. Acționează și ea ca mediator solubil în reacțiile de hipersensibilitate imediată și contribuie la mecanismele de declanșare a crizei de astm bronșic.

4.2.3. SEROTONINA (5-hidroxitriptamina = 5-HT) *[Serotonin]*

Este o amină biogenă prezentă în țesuturi animale și vegetale precum și în unele veninuri. Are funcția de neuroransmițător cu roluri multiple și diferite, în funcție de cele 4 tipuri de receptori specifici, prin intermediul cărora acționează. Serotonina intervine în producerea somnului, în unele procese cognitive și în stări afective, în mecanismele de termoreglare, în unele funcții motorii și sensitive, în funcțiile hormonale ale hipotalamusului, produce contracții ale musculaturii netede, vasoconstricție (determinând uneori HTA), determină inhibarea secreției gastrice. Asupra tubului digestive are efect de stimulare a peristaltismului intestinal, cu colici abdominale și diaree; asupra aparatului cardiovascular are ca efect (prin unii receptori) apariția tahicardiei și – în funcție de concentrație – a hipotensiunii arteriale; la aparatului respirator determină bronhoconstricție și dispnee. În plus are rol în mecanismul biochimic al stărilor depresive, inhibitorii recaptării de serotonină fiind folosiți în tratamentul acestei afecțiuni [→ ANTIDEPRESIVE în cap.22]. și în producerea vărsăturilor de cauză centrală. Medicamentul care îi stopează efectul vomitiv este ondansetronul (care blochează receptorii serotoninergici).

Serotonina este deci foarte importantă pentru acțiunea sa (exercitată prin receptorii menționați mai sus) antidepresivă, anxiolitică, antipanică,

antibulimică, antifobică, antiobsesională, anticompulsivă, pentru percepția durerii, controlul agresivității, apetitului, emoțiilor, inducerea calmului, somnului, trezirii și pentru funcția cognitivă înaltă.

Influențarea farmacologică a serotoninei se desfășoară în două sensuri diferite:

a) Prin **stimulatoare ale activității serotoninei:**

~ Agoniști ai receptorilor pentru serotonină: buspironă (Spitomon® – tranchilizant), sumatriptan (Imigran® – ind. în criza de migrenă), cisaprid, alcaloizii din ergot (secara cornută: ergometrină care este ocitocic, vasoconstrictor, hemostatic postpartum sau postabortum).

~ Stimulatori ai eliberării serotoninei: fenfluramină.

~ Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei: fluoxetină, paroxetină, citalopram, sertralină, fluvoxamină, escitalopram (toate utilizate în depresie)

~ Inhibitori ai recaptării serotoninei și noradrenalinei: venlafaxin, bupropion (utilizate în depresie).

b) Prin **antagoniști ai receptorilor serotoninei:**

~ Cu efect antidepresiv: mirtazapină, trazodon.

~ Cu efect antiemetic: ondansetron, granisetron.

~ Cu efect prokinetic: alosetron.

~ Cu efect antiagregant plachetar: ritanserină.

~ Indicat în profilaxia migrenei: metisergid.

~ Cu efect antialergic și stimularea apetitului: ciproheptadină (Peritol®).

Există și un **sindrom serotoninic**, produs de excesul administrării de agenți stimulatori ai activității serotoninei. Sindromul constă din:

– febră, frisoane, transpirații;
– semne neuropsihice: confuzie, agitație psihomotorie, tremor, hiperreflexie, mioclonii, rigiditate musculară, ataxie, convulsii tonico-clonice;
– midriază sau pupile areactive.

Exemple de medicamente care pot induce sindromul serotoninic: drogul **Ecstasy** (= MDMA = 3,4-metilen dioximetamfetamina); **clomipramina** (antidepresiv; singur sau în asociere cu alprazolam); drogul **LSD** (=dietilamida acidului lysergic) asociat cu inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (agenți antidepresivi).

4.2.4. SISTEMUL RENINĂ-ANGIOTENSINĂ-ALDOSTERON
[Renin-angiotensin-aldosterone system]

Angiotensinogenul este o glicoproteină formată în ficat și care este inactivă ca atare. Sub acțiunea reninei (enzimă secretată de aparatul juxtaglomerular din rinichi), angiotensinogenul este transformat în angiotensină II, care și ea este inactivă. În urma acțiunii enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) *(ACE = angiotensin conversion enzyme)* asupra angiotensinei I, rezultă angiotensina II care are un puternic efect vasoconstrictor (deci de creștere a TA) și de stimulare a secreției de aldosteron.

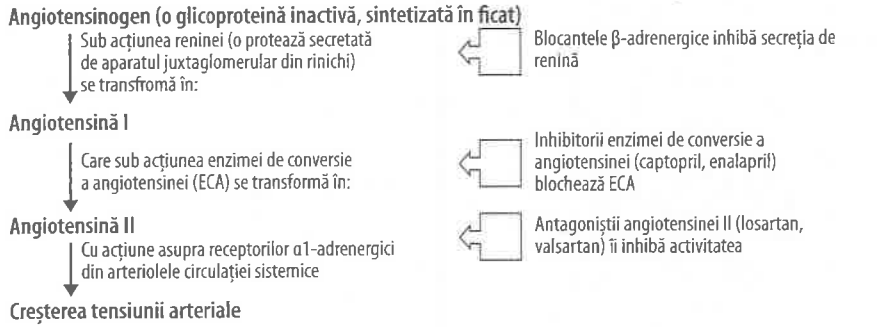


Fig. 4.1. Lanțul de reacții prin care se formează angiotensina II cu efect de menținere crescută a tensiunii arteriale. Coloana din stânga reprezintă succesiunea de reacții din care rezultă angiotensina II. Coloana din dreapta, alcătuită din blocuri pătrate prevăzute cu săgeți late, reprezintă factorii inhibitori care intervin în diferitele etape ale acestui proces, împiedicând formarea angiotensinei II sau blocându-i activitatea (după V.Stroescu, modificat).

Fig. 4.1. arată succesiunea de reacții în urma cărora se produce angiotensina II precum și unele medicamente inhibitoare care intervin în diversele etape ale acestui lanț.

Angiotensina II este unul din factorii importanți de producere a hipertensiunii arteriale, acțiunea ei fiind combătută prin medicamente care inhibă enzima de conversie menționată [→ cap.10, § 10.5.8. INHIBITORI AI ENZIMEI DE CONVERSIE A ANGIOTESINEI]

4.2.5. ENDOTELINA

Este o peptidă produsă de endoteliul vascular. Are ca efecte vasoconstricție generalizată, stimularea activității inimii și contractura musculaturii netede din tunica medie a arterelor.

§ AUTACOIZI APARȚINÂND CLASEI LIPIDELOR
[Autacoids belonging to lipid group]

O serie de autacoizi aparțin **clasei lipidelor**, fiind proveniți din fosfolipidele membranare. Aici se încadrează:

– **eicosanoidele**, substanțe derivate din acidul arahidonic, din care fac parte: prostaglandinele, prostaciclina, tromboxanul A2 și leucotrienele [→ Tabelul 4.1.];
– **factorul activator plachetar.**

Tabelul 4.1. Unele acțiuni ale eicosanoidelor (derivate ale acidului arahidonic)

	Prostaglandine			Prosta-ciclină	Trom-boxan A_2	Leucotriene			
	E_2	$F_2\alpha$	D_2			B_4	C_4	D_4	E_4
Tonusul arteriolar			scade	scade	crește		crește	crește	
Permeabilitatea capilară							crește	crește intens	
Irigația sanguină a rinichilor	crește	scade		crește	scade				
Eliminarea renală a Na	crește	scade							
Agregarea trombocitelor			scade	scade intens (inhibiție)	crește intens				
Tonusul bronhiilor	scade	crește	crește		crește		crește intens (bronhospasm)	crește	crește
Tonusul tractului intestinal							crește	crește	crește
Contracțiile uterine	cresc (efect ocitocic)	cresc (efect ocitocic)							
Chemotaxia				scade		crește intens			

4.2.6. PROSTAGLANDINELE *[Prostaglandins]*

Sunt lipide active biologic, prezente în diferite țesuturi. Ele fac parte din eicosanoide (deci derivă din acidul arahidonic), se formează sub acțiunea unei enzime (ciclooxigenaza) și sunt, ca structură, acizi grași hidroxilați cu lanț lung, reprezentați prin nouă tipuri. Aceste tipuri sunt notate cu litere de la A la I. Diferitele prostaglandine au numeroase acțiuni: stimulează contracția musculaturii netede, inclusiv a miometrului (acțiune ocitocică asupra musculaturii netede uterine), produc vasodilatație scăzând presiunea sanguină, reglează secreția acidă a stomacului, temperatura corporală și agregarea trombocitelor, intervin în răspunul imun și în unele reglări hormonale, controlează permeabilitatea capilară și procesele inflamatorii. Anumite prostaglandine sunt

indicate în metroragiile postpartum [→ OCITOCICE ȘI PROSTAGLANDINE în cap.13] și la nou-născuții cu anumite malformații congenitale cardiace severe, unde canalul arterial trebuie menținut deschis câteva zile după naștere pentru a asigura supraviețuirea copilului.

4.2.7. PROSTACICLINA *[Prostacyclin]*

Este un alt eicosanoid din clasa prostaglandinelor (grupa PGI_2), are tot structură lipidică și se formează tot sub acțiunea ciclooxigenazei. Prostaciclina relaxează musculatura netedă bronșică și musculatura uterină, inhibă secreția gastrică de acid clorhidric, crește secreția mucusului protector din stomac, inhibă agregarea plachetară (a trombocitelor).

4.2.8. TROMBOXANUL A_2 *[Thromboxane A_2]*

Tot eicosanoid derivat din acidul arahidonic, este sintetizat în trombocite și în polinucleare. El favorizează agregarea trombocitelor în fața unei leziuni a endoteliului vascular precum și vasoconstricția locală prin constracția musculaturii netede din vase.

4.2.9. LEUCOTRIENELE *[Leukotrienes]*

Derivate ale acelorași acizi grași nesaturați, leucotrienele produc contracția musculaturii netede, în special a bronhiilor mici și bronhiolelor, cresc permeabilitatea capilară favorizând transudarea de lichide și stimulează migrarea leucocitelor în zonele de inflamație. Au un rol important în reacțiile de hipersensibilitate imediată, în special în crizele de astm bronșic. Antagoniștii receptorilor pentru leucotriene sunt folosiți în tratamentul astmului [→ MEDICAMENTE ANTIASTMATICE DE UZ SISTEMIC în cap. 24].

4.2.10. FACTORUL ACTIVATOR PLACHETAR (*PAF = platelet activating factor*)

Are structură lipidică și este produs de către leucocitele polimorfonucleare, leucocitele bazofile, macrofage, trombocite, celule endoteliale vasculare și unele celule renale. Are acțiune vasodilatatoare, crește permeabilitatea capilară, produce contracții spastice ale bronhiilor (participând deci la mecanismul crizei de astm bronșic), contracții spastice ale intestinului și uterului, induce agregarea plachetară (a trombocitelor, favorizând astfel trombozele arteriale) cu eliberarea de tromboxan. Medicamente care inhibă efectele nocive ale PAF: cromoglicatul disodic, utilizat în profilaxia crizelor de astm bronșic; glucocorticoizii inhalatori având aceeași indicație.

4.3. TRANSFERUL PRIN MEMBRANE
[Membrane transfer]

Un rol important în circulația unor substanțe îl au canalele membranare ionice, care se prezintă ca niște pori delimitați de proteinele membranelor celulare. Aceste canale permit tranzitarea ionilor de sodiu, potasiu, calciu și clor.

Membranele celulare – pe care medicamentele trebuie să le traverseze pentru a putea acționa – sunt formate din fosfolipide și proteine, străbătute de canale ionice. Medicamentele liposolubile traversează membranele prin difuziune (transfer pasiv). Ionii de sodiu, potasiu, calciu și clor tranzitează prin canalele ionice în funcție de presiunea osmotică. Alte medicamente au mecanisme transportoare specifice și efectuează astfel un transfer specializat.

Principalii receptori membranari sunt de patru feluri:

~ **receptorii cu canal ionic**, formați dintr-o proteină care delimitează un canal ionic;

~ **receptorii-enzime**, formați din proteine transmembranare cu activitate enzimatică în porțiunea dinspre celulă;

~ **receptorii cuplați cu proteina G (receptorii în serpentină)** conțin două proteine cuplate. Dintre ele, proteina G cu funcție reglatoare, activează o serie de enzime membranare: adenilatciclaza, fosfolipaza C, protein kinaze. Aceste enzime pun în funcție metaboliți care intervin ca mesageri în procesele intracelulare;

~ **receptorii intracelulari nucleari**, asupra cărora acționează molecule liposolubile (corticosteroizi, hormoni androgeni și estrogeni, hormoni tiroidieni, vitamina D). Odată pătrunse în celule, aceste substanțe se fixează pe ADN-ul din nucleu, acționând ca factori de transcripție asupra unor gene alăturate.

În procesele de oxidoreducere care au loc în membrana celulară, intervin două enzime microsomale. Prima dintre ele este o flavoproteină, – NAPDH-citocrom P450 reductaza, cea de a doua este o hemoproteină, – citocrom P 450 (= CYP).

Enzimele care formează citocromul P450 alcătuiesc o superfamilie care intervine catalizând biotransformările (metabolismul) substanțelor lipofile, atât endogene cât și exogene. Familiile de enzime, denumite izoenzime, au sediul primar în ficat. Nomenclatura lor este standardizată, toate familiile de izoenzime având prefixul CYP. Acest prefix este urmat de un număr, urmând apoi o literă care desemnează subfamiliile. Exemple:

CYP1A2 are drept substrat un mare număr de substanțe, printre care: acetaminofen (paracetamol), propranolol, metoclopramidă etc.

CYP2A6 are drept substrat montelukast sodic (= Singulair®), nicotina, Ritonavir etc.

CIP2C are ca substrat antipirina, carvedilol, clozapine etc.

CYP2C8 are ca substrat carbamazepina, diazepam, omeprazola etc.

CYP2C9 are drept substrat amitriptilina, imipramina, indomethacin etc.

CYP2C18 are ca substrat naproxen, piroxicam, tolbutamida etc.

CYP2C19 are drept substrat apomorfina, esomeprazol, acid valproic etc.

CYP2D6 are drept substrat bisoprolol, hidrocortizon, papaverina etc.

CYP2E1 are ca substrat cofeina, etanol, isoniazidă etc.

CYP3A3/4 are ca substrat budesonid, dexametazon, ticlopidină (antigregant plachetar) etc.

CYP 3A4/5 are ca substrat progesteronul.

CYP 3A5-7 are ca substrat cortisol, estradiol, vincristină etc.

4.4. NEUROTRANSMIȚĂTORII
[Neurotransmitters]

Legăturile funcționale între neuroni sunt asigurate prin **sinapse**. La acest nivel acționează **neurotransmițătorii** (denumiți și **mediatori chimici**), substanțe cu important rol fiziologic. Acțiunile multor medicamente au loc prin interferarea neurotransmițătorilor. Neurotransmițătorii acționează la nivelul sinapselor (legăturilor dintre neuroni) pentru propagarea influxului nervos de la un neuron la altul. În sistemul parasimpatic, la toate nivelele sinaptice neurotransmițătorul este acetilcolina. În sistemul simpatic, acest rol îl are la sinapsele preganglionare acetilcolina, iar la cele postganglionare adrenalina [→ cap.6. FARMACOLOGIA SISTEMULUI NERVOS VEGETATIV]

În sistemul nervos central și periferic acționează – în teritorii diferite – următorii neurotransmițători sinaptici:

~ acetilcolina, ester rezultat din reacția de esterificare a acidului acetic cu colina. Acționează în sistemul nervos central, în cel periferic și la nivelul plăcii motorii terminale neuromusculare, fiind cel mai răspândit neurotransmițător. Realizează tipul de transmisie colinergică;

~ noradrenalina și adrenalina (epinefrina) sunt catecolamine secretate de glanda medulosuprarenală. Realizează tipul de transmisie adrenergică;

~ dopamina: există sinapse dopaminergice în sistemul extrapiramidal, în sistemul limbic și în hipotalamus. Realizează tipul de transmisie dopaminergică. De notat că în vasele splanhnice și renale, neurotransmițătorul este tot dopamina;

~ serotonina (5-hidroxitriptamina = 5-HT), are funcții în producerea somnului, termoreglare, reglarea TA, în actul de vărsătură, în procese mintale și afective. Realizează tipul de transmisie serotoninergică;

– acidul gama-aminobutiric (GABA) este sintetizat din acid glutamic cu participarea vitaminei B6. Realizează tipul de transmisie GABA-ergică.

Tabelul 4.2. Principalii neurotransmițători, teritoriile lor de acțiune și aplicațiile farmacoterapeutice

Neurotransmițătorul	Zonele de acțiune	Acțiunea asupra organului efector	Inactivarea neurotransmițătorului	Observații
Acetilcolina	În sinapsele preganglionare și postganglionare din sistemul parasimpatic	Acțiuni de tip parasimpaticomimetic asupra tuturor viscerelor, sfincterelor, vaselor, glandelor, musculaturii rii irisului	Se realizează prin (acetil)colinesterază, o enzimă care menține în limite fiziologice concentrația acetilcolinei. Anticolinesterazele blocând această enzimă, produc efecte muscarinice și nicotinice	Substanțele anticolinesterazice cu acțiune reversibilă (fizostigmina, neostigmina) sunt folosite în terapeutică. Cele cu acțiune ireversibilă (insecticide organofosforate și gaze toxice neuroparalitice) au efecte toxice asupra organismului prin acumularea în exces a acetilcolinei
	În sinapsele preganglionare din sistemul nervos simpatic [***ATENȚIE***, în sistemul simpatic sinapsele postganglionare au ca neurotransrnițător noradrenalina [→ v.mai jos]			
	În placa motorie terminală din mușchii striați	Contracția musculară voluntară	Substanțele curarizante (suxametoniu, pancuroniu, vecuroniu) blochează transmiterea acetilcolinei la nivelul plăcii motorii terminale, determinând paralizie musculară	Substanțele curarizante pot provoca moartea prin paralizia musculaturii respiratorii
	În unele sinapse din sistemul nervos central			

(continuare în pagina următoare)

Tabelul 4.2. *(continuare)*

Noradrenalina (norepinefrina)	În sinapsele postganglionare din sistemul nevos simpatic și în unele sinapse din SNC	Acțiuni de tip simpatomimetic asupra tuturor viscerelor, vaselor, glandelor, musculaturii irisului		Este precursorul adrenalinei. Unele antidepresive acționează pe baza efectului inhibitor pe care îl au asupra recaptării noradrenalinei, permițând acesteia să-și defășoare mecanismele
Dopamina	În unele sinapse din sistemul extrapiramidal, din sistemul limbic, hipotalamus, vasele viscerelor, vasele renale	Vasodilatator al arterelor coronare și renale. Crește forța de contracție a inimii, debitul cardiac și fluxul urinar	În boala Parkinson dopamina este dispărută din nucleii striați și din locus niger.	Este precursorul noradrenalinei. Indicată în șocul cardiogen. Precursorul dopaminei, L-dopa este folosit în boala Parkinson (unde există deficit de dopamină)
Serotonina (5-hidroxitriptamina = 5-HT)	În unele sinapse din hipotalamus	Inducerea somnului, termoreglare, actul vărsăturii, procese afective, mecanisme vasomotorii		Unele antidepresive acționează pe baza efectului inhibitor pe care îl au asupra recaptării serotoninei. Printre acestea se numără inhibitorii monoaminooxidazei (= IMAO)
Acidul gama- aminobutiric (GABA)	În unele sinapse din emisferele cerebrale	Acțiune inhibitorie		În farmacoterapie este utilizat ca antiepileptic adjuvant și analgezic ptr.dureri de cauză neuropată (nevralgii, lombalgii, migrenă)

Ca neurotransmițător aria lui de acțiune include în special unele sinapse din emisferele cerebrale și din hipotalamus. Are efect în general inhibitor, contribuie la reglarea ciclului somn-veghe, a temperaturii corpului, a activității glandei hipofize și blochează transmiterea unor impulsuri nociceptive (dureroase) spre centrii corticali de integrare, realizând astfel un efect analgezic.

Mai trebuie menționate:

~ transmisia histaminergică;
~ transmisia opioidergică;
~ transmisia glutamergică;
~ transmisia purinergică.

O enumerare a substanțelor care intervin ca mediatori chimici în procesul de neurotransmitere (unele pe câteva arii limitate din nevrax), arată o mare varietate de structuri:

Amine biogene:

~ Catecolaminele: noradrenalina (= norepinefrina); adrenalina (= epinefrina); dopamina; serotonina (5-hidroxitriptamina = 5-HT); melatonina; histamina.

Unii aminoacizi sau radicali de aminoacizi:

~ cu efect excitator: glutamat, gentamat, aspartat;
~ cu efect inhibitor: acidul gamaaminobutiric (GABA) , glicina.

Neuropeptide:

~ Opioizi endogeni: endorfină, enkefalină, dimorfină;
~ Corticotropina (hormonul adrenocorticotrop = ACTH),
~ Leumorfina
~ Substanța P, neuropeptidul Y, colecistokinină (CCK), somatostatina;
~ Angiotensina; peptidul vasoactiv intestinal (VIP)
~ Gastrina

Purine

~ Adenozină; (adenozintrifosfat (ATP); adenozindifosfat (ADP), adenozinmonofosfat (AMP)

Alte molecule cu funcție neuromodulatorie:

~ Gaze: monoxid de azot (NO), monoxid de carbon (CO)
~ Steroizi: aldosteron, hidrocortizon, progesteron, estrogen, testosteron
~ Prostaglandine
~ Interferoni
~ Interleukine
~ Anandamidă

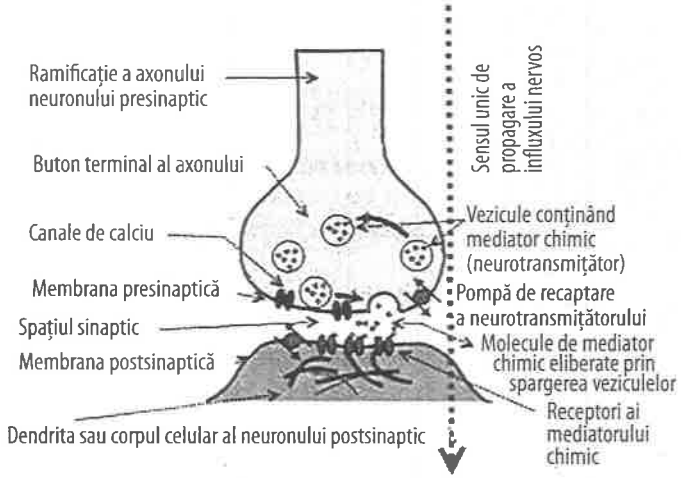


Fig. 4.2. Sinapsă interneuronală

Agenții adrenergici (denumiți și **simpatomimetici**, spre ex. adrenalina, efedrina, albuterolul, dopamina) stimulează activitatea neurotransmițătorilor din sistemul simpatic, având deci efect agonist. **Substanțele simpatolitice** (ex.: ß-blocantele adrenergice tip propranolol) blochează neurotransmițătorii de tip adrenergic, având deci efect antagonist.

Agenții colinergici (denumiți și **parasimpatomimetici,** spre ex.pilocarpina), exercită efectul agonist (de stimulare) asupra neurotransmițătorilor din sistemul parasimpatic. **Substanțele anticolinergice** (denumite și **parasimpatolitice,** ex. atropina) au acțiune diametral opusă, producând efect blocant (antagonist) asupra neurotransmițătorilor din domeniul respectiv.

5. ADMINISTRAREA MEDICAMENTELOR
[Drug administration]

DEFINIȚII & EXPLICAȚII

Anorexigenă = substanță care scade pofta de mâncare.

β-talasemia majoră = anemia Cooley = anemie hemolitică constituțională datorită unui defect congenital, genetic, de sinteză a hemoglobinei. Laboratorul evidențiază în hematii apariția unui procent foarte ridicat de hemoglobină fetală (Hb F) în detrimentul hemoglobinei adulte normale (Hb A_1) care este mult scăzută.

Chelator = substanță care poate forma cu un metal un complex solubil, stabil și netoxic care este eliminat rapid prin urină. Diverșii chelatori se folosesc în intoxicațiile cu metale: fier, plumb, mercur, cupru [→ cap. 32.TOXICOLOGIE (INTOXICAȚII ACUTE].

Clearance creatinină (Cl cr) = volumul virtual de plasmă epurat de creatinină în decurs de un minut. Reflectă cu exactitate valoarea filtratului glomerular pe minut, deci principala funcție a rinichiului. Valoarea medie normală la o persoană cu suprafața corporală de 1,73 m^2 (atât cât are un adult cu „gabarit" mediu) este de 120-130 ml/minut. Scade considerabil în insuficiența renală. La individualizarea dozelor pentru persoane cu suferințe ale rinichiului, Cl cr se ia neapărat în calcul.

Colecistokinetic = medicament care stimulează contracțiile veziculei biliare și evacuarea bilei.

Coleretic = substanță care stimulează secreția biliară de către celula hepatică (ex.: **acidul dehidrocolic** = **Fiobilin®**), crescând astfel debitul fluxului biliar.

Complianță = acceptarea de către pacient a dietei, a procedurilor, a medicației și a restricțiilor impuse de un tratament (deci, într-un fel, cooperarea).

Eupeptic = medicament care stimulează secreția gastric și apariția apetitului.

Hemoliză = distrugerea (fiziologică sau patologică) a hematiilor a căror membrană își pierde integritatea, eliberând hemoglobina. Aceasta este

degradată progresiv până la bilirubină indirectă, cu eliberarea atomilor de fier care sunt apoi stocați în diferite țesuturi.

Surfactant = substanță care căptușește fața interioară a alveolelor pulmonare, secretată de celule din plămân și care scade tensiunea superficială din alveole, evitând astfel colabarea (turtirea) lor. La prematuri, sinteza surfactantului natural fiind deficitară, pot apărea tulburări repiratorii foarte grave, impunând instilarea endotraheală de produse similare din alte surse: Curosurf® de origine porcină, Survanta® de origine bovină.

* * *

5.1. REGULI GENERALE
[General rules]

Regulile de bază (care la prima vedere par elementare!) sunt: să se administreze medicamentul corect (adică cel prescris), strict pacientului pentru care a fost destinat, pe calea corectă, în doza corectă și la timpul sau în ritmul recomandat. Pentru respectarea acestor reguli trebuie îndeplinite următoarele condiții:

– Înaintea folosirii medicamentului se vor citi cu atenție eticheta, termenul de expirare și prospectul însoțitor (care NU trebuie în nici un caz aruncat: poate fi nevoie de o nouă lectură a lui!).

– Nici un medicament NU va fi administrat dacă termenul de expirare, înscris pe ambalaj sau pe eticheta flaconului, este depășit.

– Medicamentele vor fi păstrate NUMAI în ambalajul original. NU este permisă utilizarea ambalajelor cu alte inscripții pe ele: se pot produce confuzii cu urmări grave.

– Medicamentele și soluțiile livrate în flacoane de sticlă fumurie NU pot fi mutate în recipiente de sticlă transparentă.

– Păstrarea medicamentelor se va face cu respectarea strictă a instrucțiunilor de pe ambalaj sau din prospectul însoțitor. Dacă nu sunt specificate anumite condiții deosebite de stocare, ele vor fi ținute în încăperi cu temperatura medie de 16-22° C, departe de sursele de căldură, la adăpost de razele solare și de umezeală.

– Anumite substanțe necesită păstrarea în frigider (***ATENȚIE***, NU în congelator!), la temperatura de + 4-8 ° C și anume: insulina, imunoglobulinele, vaccinurile, serurile hiperimune, sângele total și derivatele de sânge. Acest mod de păstrare este de obicei specificat pe ambalaj sau în prospectul însoțitor.

În frigiderul cu medicamente NU trebuie depozitate alimente sau diferite substanțe chimice; destinația acestui frigider trebuie să fie unică, altminteri pot avea loc erori regretabile!

– Orice produs scos din frigider, înainte de administrare trebuie încălzit la temperatura corpului (NU la cea din încăpere!). Este strict interzisă administrarea vreunui medicament la temperatura scăzută de unde este scos: injectat i.m. poate produce necroză, introdus i.v. (în cantitate mare) poate declanșa o fibrilație ventriculară.

– Există unele produse care trebuie stocate în congelator și anume cele care se conservă în forma înghețată (crio): plasmă proaspătă congelată (PPC), crioprecipitat de globulină antihemofilică A. Înaintea utilizării se face decongelarea lor rapidă, urmată imediat de încălzire la temperatura corporală. Odată decongelat, un produs de acest fel NU mai poate fi recongelat, deci sau se folosește sau se aruncă.

– Fiolele efilate (ascuțite) la ambele capete sunt NUMAI pentru uz oral. Injectarea lor este interzisă, putând produce leziuni locale până la necroză.

– Se va respecta cu strictețe ritmul și fracționarea dozelor precum și orele lor de administrare. Antibioticele au fiecare un anumit ritm (la 4, la 6, la 8, la 12 sau la 24 de ore) iar acesta poate suferi modificări și în funcție de afecțiunea tratată.

– Pentru a preveni erorile și confuziile din partea bolnavilor tratați se recomandă ca și medicația orală să fie dată de către cadrele medico-sanitare.

– Înaintea efectuării tratamentului, este indicat ca personalul să se spele pe mâini.

5.2. CĂI ȘI TEHNICI DE ADMINISTRARE
[Routes and technics of administration]

5.2.1. ADMINISTRAREA MEDICAMENTELOR DE UZ SISTEMIC *[Systemic drug administration]*

5.2.1.1. Administrarea pe cale gastrointestinală *[Administration techniques by gastrointestinal tract]*

Aceasta prezintă avantajul unei porți «fiziologice» de intrare a medicamentelor, având însă câteva particularități.

 # Calea orală este utilizată cel mai frecvent. Ea este însă contraindicată la bolnavii în comă, în criză de convulsii, cu tulburări de deglutiție, cu vărsături, cu intoleranță gastrică și la persoane care refuză în mod constant să accepte

medicația (lipsa de complianță). Majoritatea medicamentelor vor fi înghițite dar sunt câteva cu absorbție mai bună și mai rapidă dacă sunt introduse sublingual (ex.: nitroglicerina și derivații ei, indicată în angina pectorală sub formă de picături, tablete rapid dizolvabile sau spray sublingual Nitromint®).

– Medicamentele în forma lichidă (soluții orale, suspensii orale, siropuri) se administrează de regulă cu lingura sau cu linguriță. Cele care sunt dozate în picături se măsoară cu flaconul picurător sau cu pipeta.

– Lichidele cu gust dezagreabil pot fi amestecate cu diferite cantități de apă, ceai, sirop sau lapte, dacă prospectul însoțitor nu contraindică un asemenea amestec. În nici un caz NU se vor introduce medicamente lichide într-o porție de supă sau de mâncare deoarece îi strică gustul și riscă să fie inactivate.

– Ceaiurile medicinale trebuie consumate proaspăt preparate pentru a evita degradarea substanței active.

– Medicamentele sub formă de suspensie sedimentează în repaus. Din acest motiv, flaconul conținând o suspensie trebuie bine agitat înainte de administrarea conținutului (această recomandare este valabilă și pentru suspensiile injectabile).

– Obiectele folosite în spital pentru administrarea orală (linguri, linguriță, pahare, căni) vor fi individuale, nefiind permisă utilizarea aceluiași obiect la mai mulți bolnavi.

– ***MARE ATENȚIE:*** la administrarea orală a unor preparate solide (comprimate, drajeuri). Anumite categorii de bolnavi NU trebuie forțați să le înghită întregi: copiii sub 10-12 ani, bătrânii cu dificultăți de alimentare, persoane paralizate sau cu tulburări de deglutiție, bolnavi cu dispnee. Sunt cunoscute cazuri de asfixie rapid mortală prin pătrunderea și blocarea unei tablete la nivelul laringelui. La categoriile de bolnavi menționate, dacă totuși pot primi medicație pe cale orală, preparatele solide trebuie fărâmițate și administrate într-o cantitate mică de lichid. În orice caz, bolnavii vor fi supravegheați în scurta perioadă de timp până când există siguranța că medicamentele au fost înghițite fără incidente.

– De notat că unele medicamente înghițite, neresorbindu-se prin mucoasa intestinală, au numai efecte locale asupra tubului digestiv, fără vreo acțiune sistemică. Astfel preparatele cu bismut subnitric favorizează cicatrizarea ulcerațiilor mucoasei; oxidul de magneziu *(Magnesia usta)* și carbonatul de calciu protejează mucoasa gastroduodenală; laxativele stimulează peristaltismul gastrointestinal; medicamentele spasmolitice diminuă contracțiile musculaturii netede gastrointestinal; cărbunele (medicinal) activat adsoarbe gazele din intestin etc. [→ cap.7 – MEDICAȚIA APARATULUI DIGESTIV]

– Pentru a obține o bună absorbție și maximum de beneficiu din partea unor medicamente administrate oral, la unele dintre ele s-au stabilit anumite relații

față de orele de masă. (***ATENȚIE***, de notat că și la unele substanțe injectabile există o relație obligatorie cu orarul meselor; ex. insulina [→ cap.8, § 8.3. MEDICAȚIA ANTIDIABETICĂ]). Din acest punct de vedere trebuie reținute următoarele categorii:

a) Medicamente care se administrează dimineața pe nemâncate, cu cel puțin 30 de minute înainte de micul dejun:

~ Antihelmintice: albendazol; pamoat de pyrantel (Helmintox®);

~ Antiparkinsoniene: selegilin (Selegos®) o priză dimineața pe nemâncate

~ Diuretice saluretice (diuretice de ansă) orale: furosemid; indapamid (Tertensif®)

~ Coleretice și colecistokinetice: Anghirol, Bilichol, Fiobilin, Ursofalk..

~ Medicamente hepatoprotectoare: aspartat de arginină (Sargenor®)

~ Pansamente gastrice: sucralfat; subcitrat de bismut (De-Nol®)

~ Preparate hormonale: levotiroxină (Euthyrox®) o singură priză,/zi, dimineața pe nemâncate.

~ Purgative saline.

~ Substanțele anorexigene cu acțiune centrală: sibutramină (Reductil®) o singură priză dimineața.

b) Medicamente care pot fi administrate în cursul zilei dar pe stomacul gol, cu cel puțin o oră înaintea meselor și la cel puțin două ore după mese:

– Unele antianemice:

– Unele antibiotice orale: fenoximetilpenicilina (Ospen®), ampicilina, oxacilina, cloxacilina, rifampicina, tetraciclina. Ele se administrează la distanță de mese (–1 oră sau +2-3 ore) pentru a nu fi inactivate de sucul gastric.

– Unele antifungice, voriconazol (VFEND®).

Menționăm că antibioticele și antifungicele injectabile NU sunt influențate de orarul meselor.

– Dintre antihelmintice: piperazina.

– Anticoagulantele orale: dipiridamol se ia cu o oră înaintea meselor.

– Unele antihistaminice: loratadină (Claritine®) priză unică dimineața; cetirizină (Zyrtec®) priză unică seara la culcare.

– Unele antitusive:

– Unele diuretice saluretice și antihipertensive.

– Unele hepatoprotectoare: Essentiale forte®.

– Pansamentele gastrice (substanțe antiacide).

– Unele sedative

– Unele tranchilizante.

c) Medicamente care se administrează doar cu puțin timp (15-45 de minute) înaintea meselor

– Atropina pentru acțiunile asupra aparatului digestiv.

– Unele substanțe anorexigene: amfepramină.

– Dintre colecistokinetice: Bilichol® se ia cu 15-20 de minute înaintea meselor.

– Substanțele eupeptice (de stimulare a secreției gastrice și a apetitului, ex. tincturile amare) se administrează cu 15-20 de minute înaintea meselor.

– Fenobarbital pe cale orală.

– Dintre medicamentele cu administrare parenterală: insulina cu acțiune rapidă (Regular) s.c. cu 30 de minute înaintea fiecăreia dintre cele 3 mese principale.

– Preparatele cu beladonă pe cale orală.

– Unele hipnotice, sedative și tranchilizante.

– Sulfamidele hipoglicemiante; tolbutamid.

d) Medicamente care se administrează pe cale orală pe stomacul plin, în timpul sau imediat după mese (inclusiv cu lapte)

Din această categorie fac parte substanțele iritante pentru mucoasa gastrică, acționând în special prin creșterea acidității (= scăderea pH-ului sucului gastric). Ele trebuie luate cel puțin cu o cantitate mică de alimente, preferabil cu reacție alcalină, pentru a se obține neutralizarea hiperacidității (ex. laptele).

– Derivați ai acidului aminosalicilic cu efect antiinflamator intestinal: Salazopyrin.

– Preparate cu acid clorhidric.

– Dintre antibiotice, antituberculoase și antifungice: acid nalidixic, metronidazol, nitrofurantoin, isoniazidă, griseofulvină.

– Toate antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS), în special acid acetilsalicilic, diclofenac, indometacin, ibuprofen.

– Glucocorticoizii, atât formele de administrare orală (ex. prednison) cât și cele parenterale.

– Dintre glicozizii digitalici: formele orale de digoxin (cele injectabile NU se supun acestei reguli).

– Dintre diuretice: hidroclorotiazida.

– Dintre preparatele cu fier: sărurile de fier cu administrare orală (gluconat, fumarat, sulfat).

– Dintre antihipertensive: formele orale de propranolol și de reserpină.

– Dintre antiparkinsoniene: trihexifenidil (Romparkin®), agoniștii dopaminergici (bromocriptină, levodopa).

– Dintre antidiabetice (hipoglicemiante) orale: biguanide (ex. metformin), sulfonamide (ex.: tolbutamidă).
– Dintre tranchilizante: clorpromazina.
– Dintre sărurile minerale: clorura de potasiu și alte săruri de potasiu.
– Dintre antihelmintice: praziquantel.
– Dintre sărurile biliare: Colebil® se administrează imediat după masă.

e) Medicamente care se administrează la un oarecare interval după mese (30 minute – 2 ore).

Motivul păstrării acestui interval este de a nu perturba digestia gastrică.
– Substanțele antiacide.
– Unele medicamente coleretice și colecistokinetice.
– Medicația hipocolesterolemiantă (statine, fibrați) la 1½ – 2 ore după mese.

f) Medicamente care se administrează seara, înainte de culcare

În această categorie intră în primul rând preparatele utilizate în scop hipnotic (somnifere).
– Dintre barbiturice: amobarbital, ciclobarbital.
– Benzodiazepinele când sunt indicate în scop hipnotic: diazepam, nitrazepam, flunirazepam, midazolam.
– Dintre produsele înrudite cu benzodiazepinele, cele indicate în combaterea insomniilor: zopiclon, zolpidem.
– Substanțe bronhodilatatoare.
– Dintre extrase de plante: tinctura de valeriană, când se administrează ca somnifer.
– Laxative (majoritatea, ca să nu perturbe activitatea din cursul zilei).

Administrarea unor medicamente prin sondă nazo-gastrică este necesară la persoane cu tulburări de deglutiție (cazuri de deficite motorii, paralizii ale nervilor cranieni). Se pot administra toate formele lichide, inclusiv suspensii de pulberi buvabile. Reamintim că prin sondă nazoastrică se pot introduce nu numai medicamente ci și suspensii și soluții nutritive, realizându-se așa-numita nutriție clinică enterală [→ cap. 8, §8.6. PRODUSE PENTRU NUTRIȚIA CLINICĂ ENTERALĂ].

Calea rectală este folosită pentru introducerea de supozitoare (ex.: paracetamol, indometacin) și de clisme cu conținut medicamentos (soluții rectale, ex.: Diazepam-Desitin; budesonid = Budenofalk®; mesalazină = Salofalk®).

Această cale este contraindicată în caz de diaree sau afecțiuni locale anorectale care nu permit abordarea regiunii.

Pentru clismele medicamentoase respectate următoarele reguli:
– Se interzice cu desăvârșire folosirea aceleiași canule rectale la doi bolnavi.
– Înaintea introducerii în rect, canula va fi lubrefiată cu un unguent sau un gel neutru.
– Este preferabil ca o clismă medicamentoasă – pentru a nu fi eliminată imediat afară – să fie precedată de o clismă evacuatoare în cantitate moderată (apă călduță + sare + un lichid emolient sau clăbuci de săpun).
– O clismă medicamentoasă cu volum mic (10-20 ml) NU necesită însă evacuarea prealabilă, menționată mai sus.
– În rect pot fi introduce numai soluții izotone (SG 5 %, SF) deoarece soluțiile hipertone sunt rapid eliminate.
– Volumul maxim al unei clisme medicamentoase NU trebuie să depășească 100-200 ml, deoarece nu mai poate fi reținută și absorbită. Fac excepție clismele picătură cu picătură („goutte-à-goutte" în lb.franceză) prin care se pot introduce la adulți cantități de lichide ajungând la 1-2 litri/24 ore. În aceste cazuri ritmul picăturilor trebuie să fie lent, la adulți maximum 60/minut, la copii 30/minut.
– Orice soluție medicamentoasă introdusă intrarectal trebuie în prealabil încălzită la temperatura corpului, altminteri riscă să provoace defecație.

5.2.1.2. Administrarea pe căile respiratorii *[Administration by respiratory tract]*

Deoarece aici ne referim doar la medicamente de uz sistemic, NU intră în discuție instilațiile nazale cu substanțe decongestionante care au doar efect local. Pentru uz sistemic:
– Mucoasa nazală este zona de elecție pentru instilații cu picături de hormon antidiuretic (ADH, Adiuretin®), care acționează țintit asupra tubilor contorți distali și a tubilor colectori din rinichi.
– Pentru căile respiratorii superioare se fac inhalații în laringite, sinuzite și unele infecții ale căilor respiratorii superioare, folosindu-se un inhalator simplu în formă de pâlnie, prin care se inhalează vaporii calzi ai soluției recomandate care poate fi chiar ceai de mușețel (efect local).
– Mucoasa căilor respiratorii beneficiază și de instilații endotraheale (ex.: surfactant = Curosurf®) și de utilizarea aerosolilor (ex.: dornaza alfa = desoxiribonucleaza = Pulmozyme®).

În zonele mai profunde pătrund aerosolii și formele gazoase ale medicamentelor,

- Bronhiolele terminale răspund în criza de astm la tratamentul cu bronhodilatatoare β2-adrenergice (ex.: salbutamol = Ventolin®; fenoterol = Berotec®) sub formă de aerosoli sau puff-uri din inhalatoare manuale presurizate (*metered dose inhaler = MDI*). În perioada intercritică beneficiază de glucocorticoizi inhalatori (ex.: beclometazon dipropionat = BDP = Becotide®; budesonid = Pulmicort Turbuhaler®; fluticazonă = Flixotide®), tot din inhalatoare manuale presurizate.
– În bronhopneumopatia cronică obstructivă și afecțiuni pulmonare cu secreții abundente și vâscoase (ex.fibroza chistică pulmonară) sunt indicate inhalații cu aerosoli de acetilcisteină (= Fluimucil®) pentru acțiunea mucolitică. Există mai multe tipuri de aparate de aerosoli, unele funcționând prin conectare la rețeaua electrică, altele la o sursă de aer comprimat.
– Oxigenul are numeroase indicații: toate afecțiunile respiratorii care determină insuficiență respiratorie acută deci și hipoxie; pneumopatiile acute însoțite de cianoză; insuficiența cardiacă în cazul apariției dispneei sau cianozei; infarctul miocardic complicat cu insuficiență cardiacă stângă; edemul pulmonar acut; unele come; intoxicația cu (mon)oxid de carbon (CO); în cadrul manevrelor de reanimare cardio-respiratorie; în toate situațiile când gazometria (oximetria) sanguină arată scăderea saturației periferice în oxigen ($SatP_{O2}$) sau scăderea presiunii parțiale arteriale a oxigenului (Pa_{O2}).

Sursele de oxigen pot fi:

~ o stație centrală de la care pleacă conducte spre diferite etaje și încăperi. Acestea sunt prevăzute în perete cu robinete terminale, debitmetre și barbotoare cu apă distilată pentru umidificarea oxigenului;

~ butelii sub presiune, prevăzute de regulă cu manometre. ***ATENȚIE,*** oxigenul sub presiune explodează cu ușurință! Este interzisă trântirea buteliei, apropierea ei de vreo flacără sau manipularea robinetului buteliei cu mâna unsă cu grăsime;

~ mai rar se folosesc astăzi baloane (saci) cu oxigen, confecționate din pânză cauciucată și închise cu un robinet;

~ oxigenul hiperbar (la presiune de 2-3 atmosfere) impune camere și instalații speciale. Este indicat în intoxicația cu monoxid de carbon (= oxid de carbon = CO. ***ATENȚIE***, a NU se confunda cu dioxidul de carbon = CO_2, care se găsește în mod normal în aerul expirat din plămâni).

Oxigenoterapia se poate efectua pe mască aplicată pe față, prin cateter introdus nazo-faringian, cu ajutorul unor «ochelari» care mențin două tuburi în cele două nări, sub cort semietanș, într-o casetă (clopot) semietanș, iar pentru nou-născuți bolnavi și prematuri, în incubatoare. (Niciodată NU trebuie să existe o etanșeitate 100 % a spațiului de oxigenare deoarece este necesară eliminarea din acest spațiu a dioxidului de carbon expirat de bolnav). Oxigenul

astfel introdus pătrunde în circulație traversând membrana alveolo-capilară din plămâni. Valorile-țintă urmărite prin oxigenoterapie sunt: presiunea parțială arterială a oxigenului (Pa_{O2}) ≥ 85 mm Hg și saturația periferică în oxigen ($SatP_{O2}$) ≥ 90 %.

Trebuie cunoscute efectele secundare nocive ale oxigenoterapiei prelungite cu debite și concentrații ridicate: iritație a căilor respiratorii până la «pneumonia de oxigen»; stare de agitație. La prematuri, supuși în incubator timp îndelungat (ore în șir) unei concentrații de oxigen peste 40 % (deci de două ori concentrația din aerul atmosferic) peste poate apărea fibroplazia retrolentală (leziune a camerei posterioare a ochiului cu retinopatie care duce la orbire).
– Anestezicele generale inhalatorii, administrate pe mască, asociate sau nu cu oxigen, se utilizează sub formă de aerosoli dintr-o soluție foarte volatilă (ex.: halotan, desfluran) sau sub formă de gaz lichefiat (ex.: protoxid de azot). Ele pătrund rapid în circulație, traversând membrana alveolo-capilară și acționează asupra centrilor nervoși. Reamintim însă că există mai multe anestezice generale administrabile i.v. [→ cap.20, § 20.4. – ANESTEZICE GENERALE].

5.2.1.3. Administrarea prin sisteme transdermice *[Transcutaneous (transdermal) administration]*

Reprezintă o cale neinvazivă de tratament. → cap.2, § 2.2.2. FORME FARMACEUTICE SEMISOLIDE

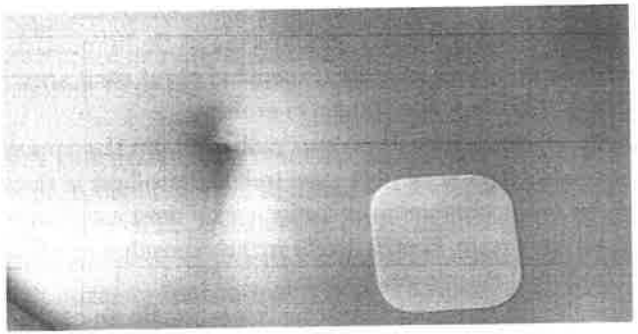


Fig. 5.1. Sistem transdermic aplicat în jumătatea inferioară stângă a abdomenului.

5.2.1.4. Administrarea sub formă injectabilă *[Administration by injection]*

Foarte frecvent utilizată, este denumită și administrare parenterală (adică în afara tubului digestiv), – termen care de fapt se poate folosi și pentru celelalte căi extradigestive. La efectuarea oricărei injecții trebuie respectate următoarele reguli:

– La flacoanele cu substanță pulverulentă (liofilizată), care se dizolvă prin înțeparea dopului de cauciuc: se rupe căpăcelul de protecție, se dezinfectează suprafața dopului cu alcool 70° (spirt sanitar) sau cu betadină sol.10 % și se așteaptă câteva secunde pentru uscarea dezinfectantului de pe dop. Această operațiune se aplică și la dopurile de la flacoane sau pungi care urmează a fi instalate pentru perfuzie endovenoasă. ***ATENȚIE,*** dopurile de la flacoanele de insulină se șterg NUMAI cu ser fiziologic steril, deoarece orice picătură de alcool inactivează insulina!

– Acul pentru dizolvare (care străpunge dopul de cauciuc al flaconului sau al pungii) NU poate fi folosit și pentru injectarea bolnavului. Vor fi două ace separate, de unică folosință.

– Soluțiile injectabile preparate extemporaneu (prin dizolvare numai în momentul administrării) pot fi folosite în continuare numai în limita termenului prevăzut în prospectul însoțitor care – de regulă – precizează termenul de valabilitate și eficacitate al medicamentului dizolvat.

– Până la următoarea injecție, flacoanele dizolvate vor fi păstrate conform instrucțiunilor din prospect, în general în frigider la +4° → +8° C. După scoaterea din frigider, înaintea injectării, flacoanele (sau seringile cu soluția extrasă) vor fi încălzite la temperatura corpului (se poate și în palmă), pentru a nu se introduce lichidul la o temperatură atât de scăzută în țesuturi. Dacă termenul de utilizare permis a fost depășit, flacoanele cu restul de substanță trebuie aruncate, chiar și atunci când aspectul lor nu apare modificat.

– Soluțiile obținute prin dizolvare, care trebuie să fie limpezi, dacă prezintă aspect tulbure sau conțin precipitate (exceptând cazul când acest aspect este permis în prospect) NU vor fi injectate, ci aruncate.

– Cantitatea de solvent pentru dizolvarea pulberilor din flacoane este diferită, în funcție de medicament și de doza care trebuie introdusă la fiecare injecție. În principiu, dar respectând anumite limite, cu cât doza este mai mare cu atât cantitatea de solvent crește. Pentru detalii trebuie consultat prospectul fiecărui medicament injectabil înainte de dizolvare.

– Montarea acului (de unică folosință) la seringa (tot de unică folosință) se va face cu o mișcare de răsucire și de împingere, astfel încât să NU existe vreun joc între aceste două piese.

– Înaintea oricărei injecții, zona de piele unde va fi introdus acul trebuie aseptizată cu alcool sanitar 70° sau (mai bine) cu betadină sol.10 %. Exceptează injectarea unor produse care pot fi inactivate la contactul cu pelicula fină de alcool care se formează și anume insulina și produsul PPD *(purified protein derivative* = derivatul purificat proteic, – folosit pentru testarea alergiei tuberculinice). În cazul acestora se șterge zona cu ser fiziologic steril.

– După terminarea injecției, acul va fi scos tot pe traseul pe care a fost introdus ca să nu traumatizeze țesuturile și aruncat (după reintroducere în teaca de plastic de unde a fost scos) în recipientul special destinat pentru ace utilizate.

 # Injecțiile intradermice (i.d.) sunt folosite pentru unele vaccinări (BCG) dar în special pentru testări la diferite antigene. Ex.: IDR la PPD 2 unit., efectuat pentru depistarea alergiei tuberculoase; IDR la suspensii sterile diluate de praf de casă, polen, mucegaiuri, particule de peri de animale, cosmetice și alți alergeni potențiali, suspensii care sunt necesare pentru depistarea alergiei la diferiți agenți cauzali în astmul bronșic. Aceste injecții (testări) intradermice se fac de regulă pe fața anterioară a antebrațului stâng. Dacă pielea antebrațului stâng prezintă leziuni sau cicatrice voluminoase, în acest caz se va utiliza antebrațul drept. Dacă numărul de teste este foarte mare, se folosesc ambele antebrațe. Se efectuează cu seringi de capacitate mică (1ml) și ace speciale foarte fine, de cca. 10 mm lungime, cu bizoul scurt. La injectare, pielea trebuie întinsă iar seringa se ține aproape tangențial față de piele. Vârful acului trebuie să pătrundă numai în grosimea dermului și să NU treacă mai departe în adâncime (rămâne vizibil tot timpul). Cantitatea introdusă, de cca 0,2-0,5 ml, trebuie să realizeze formarea unei papule cu diametrul de aproximativ 5-8 mm, pielea de deasupra luând aspect de «coajă de portocală» și care se retrage în scurt timp.

Citirea rezultatului (eventual cu măsurarea diametrului transversal al unei noi papule care apare ulterior) se face diferit, în funcție de antigenul introdus. Pentru PPD este de 72 de ore.

 # Injecțiile subcutanate (s.c.) sunt indicate pentru administrarea soluțiilor apoase, ușor absorbabile. Există numeroase locuri (site-uri) unde ele pot fi efectuate, condiția fiind bogăția zonei în țesut celuloadipos subcutanat: regiunea deltoidiană, fața postero-laterală a brațului în treimea superioară, peretele abdominal atât în zona paramediană (***ATENȚIE,*** se exclude zona peri-ombilicală!) cât și în cea laterală (= flancurile), treimea medie a coapsei în partea laterală, regiunea scapulară. Pentru abordarea stratului hipodermic, în oricare din aceste regiuni, pielea pacientului trebuie pensată cu degetele de la mâna stângă, (fără a pensa și mușchiul subiacent!) astfel încât ea să se îndepărteze de planurile profunde. În acest timp, mâna dreaptă manevrează seringa cu acul montat, acesta trebuind înclinat la 45° față de suprafața pielii, astfel încât, prin introducere, să ajungă cu vârful exact în stratul de țesut celulo-adipos subcutanat (în hipoderm). Înaintea injectării se recomandă o ușoară aspirație cu pistonul, pentru a avea siguranța că acul NU a pătruns într-un vas sanguin. După scoaterea

acului se șterge locul injecției cu alcool sau ser fiziologic steril. Dintre medicamentele care trrebuie administrate strict s.c. fac parte: adrenalina (în cazurile pentru reanimare de extremă urgență se poate introduce și i.v. lent dar diluată cu SF), insulina de toate tipurile și analogii insulinei (în coma diabetică insulina de tip rapid se introduce și i.v.), heparinele cu masă moleculară mică (dalteparinum = Fragmin®; enoxaparinum = Clexane®), unele antitrombotice (desirudina = Revasc®; fondaparinux = Arixtra®), factorii de stimulare a coloniilor granulocitare (filgrastim, molgrastim), interferonul α 2a, α 2b, β 1b, peginterferonul α 2a și α 2b.

Administrarea subcutanată cu pen-ul. Acest instrument, de forma și mărimea unui stilou, are în interior cartușul cu medicament (ex. pentru insulină), o fereastră mică unde apare doza (care se stabilește prin manevrarea unei rotițe) și la celălalt capăt acul pentru injectare. După stabilirea și verificarea dozei, se introduce acul sub piele – într-unul dintre site-urile menționate – și printr-o simplă apăsare pe butonul declanșator cantitatea dorită este injectată. În terapia cu insulină, pen-urile au înlocuit în mare parte seringile.

Administrarea subcutanată cu pompă injectoare. Pompa (cu dimensiunile aproximative ale unui telefon celular) este acționată de o mică baterie electrică și se încarcă cu o seringă în care se pune cantitatea de medicament prescrisă. Se reglează de la un buton ritmul de de deplasare a pistonului (= ritmul de injectare care în general este foarte lent) în funcție de perioada cât trebuie administrat medicamentul. Seringii i se atașează un cateter subțire cu ac la capăt. Acul se introduce sub piele în regiunea toraco-abdominală. Pompa se leagă de corp cu un ham care să îi asigure o bună stabilitate. Cel mai adesea pompa este montată seara și lăsată să acționeze până dimineața, astfel încât să nu perturbe activitatea din timpul zilei. Asemenea pompe injectoare se folosesc la bolnavii cu β-talasemie majoră (anemia Cooley) pentru introducerea de deferoxiamină (= Desferal®), chelator de fier care acționează îndepărtând excesul de fier din organism. Acești bolnavi, în urma numeroaselor hemolize și a transfuziilor repetate cu concentrat eritrocitar, riscă să acumuleze în organe cantități mari de fier care produc leziuni severe în ficat, miocard, plămâni – denumite hemosideroze sau hemocromatoze.

Injecțiile intramusculare (i.m.). Se introduc i.m. numeroase soluții apoase (antibioticele), toate soluțiile uleioase și suspensiile. Este *strict contraindicată* injectarea în oricare mușchi de substanțe caustice (clorură de calciu, vincristină, doxorubicină) deoarece produc necroză severă cu risc de

suprainfectare, precum și injectarea de vasoconstrictoare puternice (adrenalina) din același motiv. Site-urile pentru injecțiile i.m. sunt: în musculatura fesieră – cadranul supero-extern, deasupra trohanterului mare; în musculatura antero-laterală a coapsei – treimea medie; în mușchiul deltoid (lateral, imediat sub articulatia umarului). Cantitatea de soluție care poate fi introdusă NU trebuie în general să depășească 5 ml, existând risc de producere a unor noduli și favorizarea apariției unui flegmon fesier. După aseptizarea regiunii cu alcool

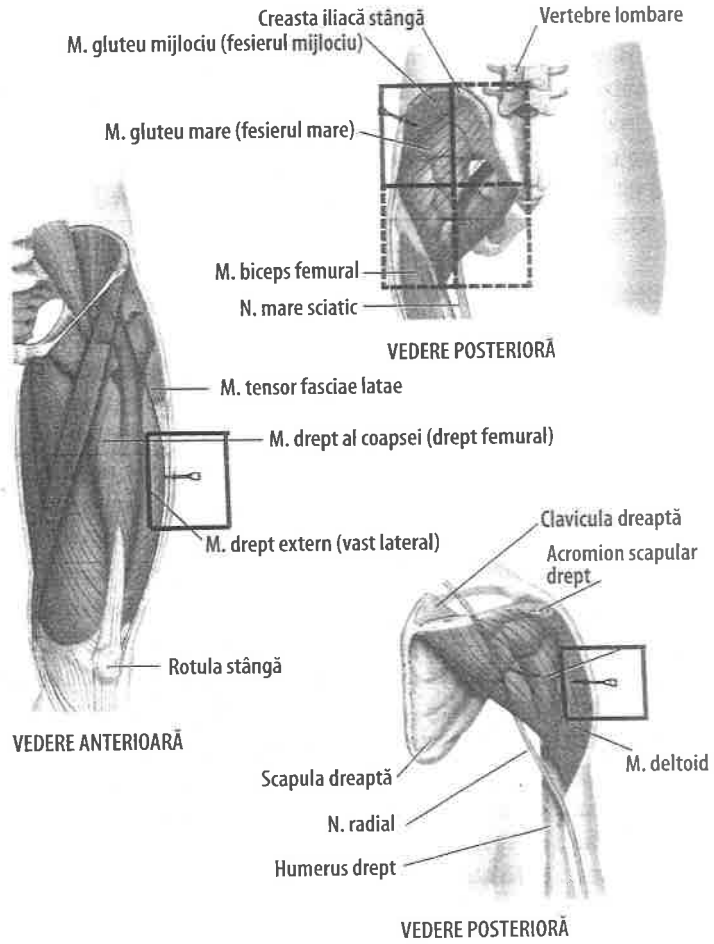


Fig. 5.2. Locurile de elecție (*site*-uri) pentru injecții intramusculare

sanitar de 70° sau – preferabil – cu betadină 10 %, acul (fie de preferință montat la seringă, fie separat, urmând să i se atașeze seringa) se introduce perpendicular pe piele, cu o mișcare rapidă. El străbate tegumentul, stratul de țesut celulo-adipos subcutanat și pătrunde în mușchi, la oarecare profunzime (după cât este de voluminoasă masa musculară a pacientului). Se face o aspirație cu pistonul pentru a verifica dacă vârful acului nu se află într-un vas sanguin. După introducerea completă a conținutului seringii, acul este retras cu o mișcare rapidă, pe aceeași direcție pe care a fost înfipt, se șterge locul injecției cu alcool sanitar sau cu betadină.

În cazul când vrem să evităm refluarea la suprafață a unei părți din lichidul injectat i.m., se realizează un traiect în Z al acului prin deplasarea (tragerea) laterală cu mâna stângă a tegumentului în zona unde se înfige acul. Se menține astfel pe toată durata manoperei, apoi, după scoaterea acului se eliberează tegumentul, straturile de țesut revin la locul lor datorită elasticității, iar canalul creat de ac nu mai are continuitate, fiindcă porțiunile lui s-au deplasat acum unele față de altele.

 # Injecțiile intravenoase (i.v.) se fac numai cu soluții apoase. Este tot odată singura cale prin care se pot introduce substanțe caustice, unele anestezice generale, heparina standard, digoxin în doza de saturare rapidă. ***ATENȚIE,*** este strict interzisă injectarea i.v. de soluții uleioase; acestea pot produce embolie grăsoasă mortală. Site-urile abordabile pentru i.v.: cel mai frecvent venele din plica cotului (v. mediocefalică și v.mediobazilică); apoi venele de pe fața anterioară a antebrațului și de pe fața dorsală a mâinii; venele jugulare externe, situate pe părțile laterale ale gâtului (în special la sugari și copii mici pe care îi supune însă la o imobilizare într-o poziție dificilă și – pentru copiii cardiaci – periculoasă!); venele de pe fața dorsală a piciorului; v.maleolară internă. În abordarea venelor de la membre, pentru evidențierea mai bună a lor, este necesară realizarea unei staze venoase prin aplicarea unui garou elastic la cca 10 cm deasupra locului de puncționare și prin strângerea pumnului.

Înaintea procedurii se va scoate tot aerul din seringă prin împingerea pistonului cu acul ținut în sus la verticală, până când o picătură din soluția injectabilă apare la vârful bizoului. ***ATENȚIE,*** o bulă de aer introdusă în venă poate produce embolie gazoasă mortală! Abordarea venei se face cu un ac bine montat la seringă sau cu ac-fluturaș prevăzut cu aripioare laterale (ac *butterfly*) sau cu dispozitivul branulă cu mandren (după scoaterea mandrenului, branula rămâne în venă dar trebuie bine fixată de tegument).

În toate cazurile, acul se ține aproape paralel cu pielea și urmărește traiectul venei, vizibilă și deseori palpabilă prin grosimea tegumentului. El traversează

doar pielea și peretele venos (deseori se simte ușoara rezistență pe care acesta o opune) și pătrunde în lumenul vasului. O ușoară aspirație cu pistonul confirmă – prin apariția sângelui în seringă – poziția corectă a acului. Se desface garoul, se deschide pumnul. Introducerea medicamentului se face de obicei lent. La sfârșit se retrage acul cu blândețe și se apasă locul înțepat cu tamponul cu betadină, menținându-se câteva minute pentru a preveni un eventual hematom.

 # Perfuziile endovenoase (PEV) reprezintă procedura prin care se introduce i.v. treptat (picătură cu picătură): un medicament diluat într-o cantitate mai mare de solvent compatibil, o soluție hidroelectrolitică pentru rehidratare, o soluție nutritivă, o soluție macromoleculară, sânge total sau un derivat de sânge. Durata unei PEV poate fi de la 15 minute la 24-72 de ore și chiar mai mult (aceasta fiind perfuzie endovenoasă continuă).

Dispozitivul simplu și clasic de perfuzie endovenoasă este format din:
- un stativ cu înălțime reglabilă, prevăzut cu cârlige pentru agățarea pungilor sau a flacoanelor;
- punga din PVC (sau flaconul de sticlă) care conține soluția de administrat, prevăzută cu dop de cauciuc;
- cateter pentru perfuzie, din PVC, prevăzut la extremitatea superioară cu ac-trocar de înțepare a dopului de la pungă (flacon). Dedesubtul acestuia există o cameră mică, cilindrică, unde se pot număra picăturile, prevăzută (la unele catetere) cu filtru. Pe traiectul cateterului există o clemă pentru reglarea debitului de picături iar la extremitatea inferioară are un ambou pentru conectarea la acul (sau branula) din venă;
- ac sau branulă prin care se abordează vena.

La acest dispozitiv, ordinea de instalare a PEV este următoarea:
- încălzirea la temperatura corpului a soluției de perfuzat;
- aseptizarea cu betadină 10 % a dopului de cauciuc al pungii (flaconului);
- înțeparea cu acul-trocar a dopului de cauciuc al pungii (flaconului) și umplerea până la ¼ – 1/3 a camerei de numărat (trebuie să rămână spațiul liber necesar numărării). Umplerea cateterului trebuie să fie completă, să NU existe nici o bulă de aer în el, deoarece prezintă pericol de embolie gazoasă. Pentru a realiza această umplere, în momentul deschiderii clemei (complet!), camera de numărat se ține mult înclinată oblic iar amboul de conectare se ridică la verticală, îndreptat în sus pentru alungarea aerului de către soluția care-i umple lumenul;
- se blochează scurgerea soluției, închizând complet clema;
- se aseptizează, în regiunea aleasă, pielea bolnavului cu soluție de betadină;

– se abordează vena cu acul (sau cu branula);
– se conectează amboul cateterului la ac (sau la branulă);
– se deschide clema și se reglează debitul de picături pe minut, conform formulei, care este valabilă pentru soluțiile apoase (1 ml = 20 picături):

$$\text{Nr. picături/minut (debitul)} = \frac{\text{Volumul total de perfuzat (ml)} \times 20}{\text{Nr. total de minute prevăzute pentru perfuzie}}$$

sau

$$\text{Nr. picături/minut (debitul)} = \frac{\text{Volumul total de perfuzat (ml)}}{\text{Nr. de ore prevăzute pentru perfuzie} \times 3}$$

Dispozitivele moderne de PEV folosesc aparate electronice tip Infusomat, la care – prin tastatură – se face programarea cantității de introdus și timpul dorit pentru toată perfuzia. La acestea debitul fiind stabilit în mod automat și controlat de către aparat, nu mai este necesară clema de reglaj.

Pentru perfuzarea endovenoasă în ritm extrem de lent (debit foarte mic) se folosește injectomatul. Acesta este o pompă de perfuzie-injecție computerizată, în care se montează seringa încărcată cu volumul de soluție prescris. Prin tastatura aparatului se programează împingerea pistonului cu o asemenea viteză, încât să se introducă – cu debitul constant asigurat de aparat – cantitatea stabilită în timpul dorit. Cu acest aparat se pot realiza debite extrem de mici, imposibil de obținut prin alte metode (ex. introducerea a 0,5 ml în decurs de o oră!). Una dintre indicațiile injectomatului este introducerea foarte lentă i.v. a soluției de nitroprusiat de sodiu într-un puseu acut de hipertensiune malignă (TA sistolică peste 240 mm Hg).

De notat că toate aparatele computerizate sunt prevăzute cu sisteme de alarmă sonoră și vizuală, care intră în acțiune în cazul vreunei defecțiuni de funcționare.

 # Injecțiile intraarteriale intră în sfera de competență a medicului. Printr-o arteră se introduc medicamente destinate să ajungă în teritoriul irigat de aceasta, spre exemplu citostatice care țintesc o tumoră malignă situată în țesutul (zona) tributară arterei abordate.

 # Injecțiile intraosoase se efectuează în cavitățile unor oase lungi (ex. în canalul medular al tibiei, anterior, sub platourile tibiale). Reprezintă o tehnică specială ce depășește atribuțiile asistentului medical. Se utilizează mai rar, doar în lipsa posibilității de a aborda alte căi pentru introducerea soluțiilor de rehidratare sau a produselor hematologice (sânge și derivate).

 # Injecțiile intrarahidiene (intratecale; i.r., i.t.) revin exclusiv medicului. Ele se realizează prin puncție lombară. Numărul de medicamente care pot fi introduse i.r. se reduce la câteva:
– anestezicele injectabile folosite la rahianestezie (ex.: bupivacaină = Marcaine spinal®);
– două citostatice: metotrexat și citozin-arabinozid (= Cytosar®) indicate în profilaxia și tratamentul meningozei leucemice;
– două preparate de glucocorticoizi:hidrocortizon și dexametazonă.

ATENȚIE, orice alt medicamente introdus i.r. poate fi urmat de accident mortal!

5.2.2. ADMINISTRAREA MEDICAMENTELOR DE UZ LOCAL (TOPIC) *[Administration of topical medication]*

5.2.2.1. Administrarea tratamentului topic în dermatologie (exemple) ***[Topical medication in dermatology]***

Se face sub formă de:

Loțiuni (aplicații locale de unguente și creme):
– cu antibiotice: unguent cu teraciclină, cremă cu acid fusidic (= Fucidin®);
– cu antifungice: cremă cu miconazol, cremă cu terbinafin;
– cu antivirotice: cremă cu aciclovir (= Zovirax®);
– cu corticosteroizi: unguent hidrocortizon 1%, Fluocinolon acetonid.

Aplicații de geluri:
– cu dimetinden (Fenistil®), ca antihistaminic și antipruriginos.

Pensulații (badijonări) cu diferite soluții de uz extern sau mixturi:
– cu povidon-iodine (= Betadină®) soluție 10 % pentru acțiune aseptică și antiseptică locală.

Pudraje:
– cu neomicină + bacitracină (= Baneocin®).

Aplicații de comprese:
– comprese înmuiate în soluție preparată cu extract de flori de mușețel (*Flores camomillae*) = Romazulan®.

Băi locale medicamentoase:
– cu permanganat de potasiu sol. 1: 5.000 (tot mai rar folosite!)

Pulverizații cu aerosoli din spray-uri cutanate:

5.2.2.2. Administrarea tratamentului topic în ginecologie (exemple) ***[Topical medication in gynecology]***

Introducerea de ovule vaginale:
– cu metronidazol (= Flagyl®),- antitrichomonazic;

– cu econazol, antimicotic;

Introducere de comprimate vaginale:

– cu dequalinium (= Fluomizin®) *ind.* în infecții vaginale de diferite etiologii;
– cu clotrimazol, anticandidozic.

Introducerea de capsule moi vaginale:

– cu neomicină + polimixină + nistatin (= Polygynax®);

Introducerea de creme vaginale, unele cu o canulă (= aplicator) care va fi manevrată cu blândețe dar introdusă până în profunzime:

– cu fenticonazol (= Lomexin®), antimicotic (există și capsule moi vaginale);
– cu ciclopiroxum (= Dafnegin®), antimicotic.

Spălături vaginale cu soluții introduse prin canula de la irigator:

– cu soluție de benzydamină (= Tantum rosa), *ind.* în vulvovaginite.

5.2.2.3. Administrarea tratamentului local în afecțiuni ORL *[Nasal & otic agents administration]*

Folosind pipete picurătoare se fac instilații nazale:

– cu simpatomimetice decongestionante: ser efedrinat, nafazolină (= Rinofug®), fenilefrină (= Bioflu nazal®);
– cu hidrocortizon (în combinație cu efedrină și nafazolină) = Bixtonim®.

Folosind tampoane prefabricate sau confecționate pe loc cu comprese sterile se pot introduce unguente nazale și geluri nazale. Ex.: gel nazal cu dimetinden + fenilefrină (= Vibrocil®).

Spray-urile nazale – din care se pompează «puff» –uri de aerosoli – au o largă răspândire, în special în rinitele alergice:

– cu fusafungin (Bioparox®)
– cu azelastină (= Allergodil®);
– cu beclometazon dipropionat (= Rinoclenil®);
– cu fluticazon propionat (= Flixonase®)

Există spray nazal și bucofaringian:

– cu fusafungin (= Bioparox®).

Suspensiile nazale se folosesc cu flacon pulverizator: tixocortolum pivalat (= Pivalone®).

În otita medie supurată, instilațiile auriculare pot fi precedate de spălături (băi) auriculare fără presiune, efectuate cu pipeta, utilizând apă oxigenată sau rivanol sol. 1 %o.

Soluțiile auriculare se instilează sub formă de picături în conductul auditiv extern:

– cu analgezice în otitele congestive: combinația fenazonă + lidocaină (Otirelax®)

– cu antiinfecțioase + corticosteroizi în otita medie supurată: Soluție auriculară cu cloramfenicol + fluocinolon acetonid + lidocaină (Otis-T®).

Antisepticele bucofaringiene se administrează sub formă de:

– comprimate pentru supt: ambazonă (= Faringosept®)
– pulverizări de aerosoli: hexetidină (= Hexoral® spray bucofaringian).

5.2.2.4. Administrarea tratamentului local în oftalmologie *[Ophtalmic agents administration]*

Se utilizează soluții oftalmice (coliruri) pentru instilații în picături, care se fac cu dop picurător sau cu pipetă picurătoare, în fundurile de sac conjunctivale (și nu pe cornee!). Aceste funduri de sac se pun ușor în evidență prin tragerea pleoapei superioare în sus și a pleoapei inferioare în jos:

– cu antibiotice: gentamicină, tobramicină;
– cu corticosteroizi: dexametazonă;
– cu antiinflamatoare nesteroidiene (AINS): indometacină, diclofenac;
– cu parasimpaticomimetice: pilocarpină, acetilcolină (= Miochol E®);
– cu parasimpaticolitice (anticolinergice): sol. atropină;
– cu simpaticomimetice α-adrenergice: brimonidină (= Brimonal®).

Unguentele oftalmice se aplică în fundurile de sac conjunctivale sau pe marginea pleoapelor, cu ajutorul unor tampoane confecționate pe loc din comprese sterile sau a unor baghete mici de sticlă lățite la o extremitate în formă de lopățică:

– cu antibiotice: ung. kanamicină sulfat, ciprofloxacin;
– cu antivirale: ung. aciclovir 3 % (= Zovirax®);
– cu corticosteroizi în combinație: Tobradex® (= tobramicină + dexametazonă).

Gelurile oftalmice se aplică în același mod ca unguentele:

– cu antibiotice: acid fusidic (= Fucithalmic®);
– cu agenți beta-blocanți: timolol (= Geltim®);
– cu vitamina A: retinol (= Oculotect Fluid®);
– cu umidificatoare ale corneei: carbomer (= Vidisic®).

6. FARMACOLOGIA SISTEMULUI NERVOS VEGETATIV *[Pharmacology of the autonomic nervous system]*

DEFINIȚII & EXPLICAȚII

Agonist (în sensul farmacodinamic) = substanță care prezintă afinitate față de anumiți receptori, se fixează pe ei și îi activează.

Antagonist (în sensul farmacodinamic) = substanță care inhibă selectiv anumiți receptori și care oprește acțiunea unui agent agonist, cel mai adesea prin blocarea receptorului acestuia (efect opus față de substanța agonistă).

Cicloplegie = paralizia mușchilor ciliari ai ochiului și cea a mușchilor irisului, deseori asociată și cu paralizia mușchilor externi ai globului ocular.

Endogen = produs în interiorul organismului de către o formațiune din organism (noțiunea opusă este *exogen,* adică provenit din afara organismului).

Miastenia gravis = boală autoimună (produsă de autoanticorpi antireceptori colinergici) cu evoluție progresivă severă, în care forța musculară scade considerabil în special la musculatura globului ocular, la mușchii masticatori, faringieni, laringieni și la musculatura spinală.

Postabortum = perioada consecutivă unui avort.

Postpartum = perioada de lăuzie.

Sinapsă = joncțiunea interneuronală, alcătuită (în ordinea parcursă de influxul nervos) din membrana presinaptică, spațiul sinaptic, membrana postsinaptică și mai multe formațiuni anexe [→ Fig. 4.2.]. Prin spațiul sinaptic, influxul nervos se transmite datorită unui neurotransmițător (= mediator chimic), principalii neurotransmițători fiind acetilcolina și noradrenalina. De menționat că o formă de sinapsă este și joncțiunea neuromusculară (placa motorie terminală) din mușchi.

* * *

§ STRUCTURA SISTEMULUI NERVOS VEGETATIV (SNV) *[The autonomic nervous system structure]*

Sistemul nervos vegetativ (SNV) este alcătuit din:
- centrii nervoși situați intranevraxial și extranevraxial, aflați în relație cu organele vegetative, a căror activitate o controlează;
- fibrele nervoase care pornesc de la acești centri și ale căror terminații ajung la organele efectoare.

Funcțional și structural deosebim **sistemul nervos simpatic** și **sistemul parasimpatic.**

Fiecare formațiune sau organ efector vegetativ (mușchi neted sau glandă) are o dublă inervație vegetativă, simpatică și parasimpatică, cele două componente exercitând o acțiune antagonistă.

La baza activității S.N.V. stă reflexul care se desfășoară pe traiectul *arcului reflex vegetativ.* Calea aferentă a arcului reflex vegetativ, asemănătoare cu cea de la arcul reflex somatic, se deosebește prin faptul că începe la nivelul receptorilor din viscere (interoreceptori). Calea eferentă se deosebește de cea de la arcul reflex somatic datorită existenței unui ganglion vegetativ *(laterovertebral, juxtavisceral* sau *intramural),* unde are loc sinapsa între neuronul vegetativ preganglionar (cu teacă de mielină) și neuronul vegetativ postganglionar (fără teacă de mielină), al cărui axon ajunge la formațiunea efectoare vegetativă (mușchi neted sau glandă).

6.1. SISTEMUL NERVOS SIMPATIC ȘI DOMENIUL ADRENERGIC *[The sympathetic nervous system & the adrenergic field]*

Include următoarele componente:

Receptorii specializați din organe și vase sanguine (interoreceptori) care sunt: baroreceptori (pentru presiune), chemoreceptori (pentru variațiile de concentrație a substanțelor chimice), osmoreceptori (pentru osmolaritatea soluțiilor) și algoreceptori (pentru durere).

Calea aferentă (de transmitere a excitațiilor către centrii medulari) o constituie prelungirile neuronului unipolar de pe ramura posterioară (senzitivă) a nervilor spinali. Prin rădăcina posterioară, excitațiile primite sunt dirijate spre centrii vegetativi medulari. (Cu titlu informativ, reamintim că aceeași cale centripetă o urmează și toate tipurile de sensibilitate exteroceptivă: tactilă, termică, dureroasă, de presiune etc.)

Centrii medulari simpatici sunt reprezentați de neuronii vegetativi din coarnele laterale ale substanței cenușii din măduva spinării. Aceștia reprezintă „primul neuron simpatic" (neuronul preganglionar) din lanțul de transmitere a comenzilor către organe.

Calea simpatică eferentă pleacă de la acest „prim neuron", sub forma fasciculelor formate din axonii care iau calea rădăcinii anterioare (motorii) a nervilor spinali. Aceste fascicule reprezintă fibrele simpatice preganglionare. (Cu titlu informativ, reamintim că aceeași cale centrifugă o urmează și impulsurile de comandă a mișcărilor voluntare – realizate prin sistemul piramidal – precum și a mișcărilor automate – realizate prin sistemul extrapiramidal).

După un foarte scurt traiect prin nervul spinal, fibrele preganglionare simpatice iau calea ramurilor comunicante albe (denumite astfel, fiind fibre mielinizate). De aici ajung la ganglionii simpatici paravertebrali, unde fac sinapsă cu „al doilea neuron simpatic." Mediatorul chimic la această primă sinapsă este acetilcolina, fiind vorba deci de sinapse colinergice.

Lanțurile ganglionare simpatice paravertebrale sunt două șiruri simetrice de ganglioni nervoși (agregate de neuroni), situați de o parte și de alta a coloanei vertebrale În componența ganglionilor paravertebrali intră „cel de al doilea neuron simpatic" (postganglionar). Prelungirile (axonii) acestor neuroni reprezintă fibrele simpatice postganglionare, care se îndreaptă spre viscere sau (cel mai adesea) fac sinapse cu alți neuroni, formând plexuri nervoase de la care pleacă impulsuri spre viscere. De la neuronii din plexuri pornesc fibre postganglionare care ajung la nivelul diferitelor organe. Mediatorul chimic al sinapsei celui de al doilea neuron simpatic cu formațiunile pe care le comandă este noradrenalina, fiind deci sinapse adrenergice.

Tot din domeniul adrenergic fac parte – ca o a doua componentă – și glandele medulosuprarenale (partea centrală a glandelor suprarenale, cu structură și secreții diferite față de corticală). Medulosuprarenala secretă catecolaminele (care sunt reprezentate prin dopamină, noradrenalină și adrenalină), în amestec. Sinteza catecolaminelor parcurge următorul lanț de reacții:

Tirozină → DOPA → Dopamină → Noradrenalină → Adrenalină

Tirozina este un aminoacid neesențial.
DOPA = dihidroxifenilalanină

6.1.1. RECEPTORII ADRENERGICI AI SISTEMULUI NERVOS SIMPATIC ȘI SUBSTANȚE DIN DOMENIUL ADRENERGIC *[Adrenergic receptors and neurotransmitters]*

Catecolaminele sunt substanțe biogene cu structură de amine și acțiune vasopresoare de tip simpatomimetic (= agoniste adrenergice). Cele mai importante sunt **noradrenalina** (= norepinefrina), **adrenalina** (= epinefrina) și **dopamina.** Dintre ele, noradrenalina îndeplinește funcția de neurotransmițător pentru sinapsele postganglionare din sistemul nervos simpatic (sinapsele de legătură cu organele efectoare) iar alte catecolamine (dopamina) sunt mediatori chimici în unele sinapse din centrii nervoși superiori. Catecolaminele sunt secretate de către medulosuprarenală și de alte țesuturi cu structură asemănătoare.. Dintre precursorii catecolaminelor semnalăm DOPA (dihidroxifenilalanina), rezultată din oxidarea aminoacidului natural fenilalanina și ai cărei derivați au indicație în boala Parkinson [→ cap. 21, § 21.2. MEDICAȚIA ANTIPARKINSONIANĂ]. Vom deosebi catecolaminele produse endogen (în organism) de cele produse industrial dar structura chimică și acțiunile lor sunt identice.

Noradrenalina, derivatul ei, adrenalina (epinefrina) și dopamina se fixează și acționează prin intermediul receptorilor adrenergici din organele interne și din celelalte formațiuni cu inervație vegetativă. Acești receptori sunt diferențiați în tipurile α_1, α_2, β_1 și β_2, fiecare având funcții specifice, bine delimitate.

Prin selectivitatea unor substanțe din domeniul adrenergic se înțelege că acestea acționează asupra unui singur tip de receptori adrenergici. Agenții neselectivi și cei cu selectivitate joasă acționează asupra mai multor tipuri de receptori adrenergici, producând, deci, și efecte secundare (uneori intense și cu riscuri!).

 # Receptorii alfa-1 adrenergici sunt situați:
– în tunica musculară a arteriolelor din circulația sistemică, stimularea lor producând vasoconstricție arteriolară în teritoriul sistemic, urmată de creșterea TA;
– în sfincterul intern al vezicii urinare unde produc contracție cu reținerea urinii;
– în mușchiul radiar al irisului, unde – stimulate – determină midriază.

Principalele substanțe cu efect alfa-1 adrenergic sunt catecolaminele care au acțiune neselectivă (noradrenalina și adrenalina) și cele cu acțiune alfa-1 selectivă (fenilefrina și metoxantina).

 # Receptorii alfa-2 adrenergici se găsesc:
– în musculatura netedă a arteriolelor din piele, din membrane mucoase și din scheletul osos, determinând arterioloconstricție în teritoriile menționate;

– în insulele Langerhans situate în coada pancreasului, unde – prin stimulare – inhibă secreția de insulină determinând hiperglicemie.

Există și receptori alfa-2 adrenergici nesinaptici la nivelul trombocitelor, unde exercită un efect aglutinant.

Substanțele cu efect alfa-2 adrenergic sunt catecolaminele (acțiune neselectivă).

Receptorii beta-1 adrenergici sunt localizați în principal:
– în miocard și țesutul excitoconductor al inimii, unde stimularea lor produce tahicardie și creșterea travaliului cardiac;
– în rinichi determinând stimularea secreției de renină, urmată de creșterea TA;
– în plus, excitarea lor declanșează lipoliză cu mobilizarea acizilor grași liberi din depozitele adipoase.

Substanțele beta-1 adrenergice sunt reprezentate prin catecolamine (neselective), efedrină, izoproterenol (isoprenalină) tot neselective și dobutamină, aceasta ultima având acțiune selectivă asupra miocardului și țesutului excitoconductor.

Receptorii beta-2 adrenergici se află:
– în musculatura netedă a bronhiilor mici și bronhiolelor, prin stimularea lor producându-se dilatarea tuturor conductelor aerifere mici;
– în musculatura netedă din tractul gastrointestinal, determinând relaxarea acesteia cu încetinirea mișcărilor peristaltice;
– în miometrul uterin, producând relaxarea lui.

Substanțele beta-2 adrenergice sunt adrenalina (neselectivă), efedrina, isoprenalina (cu selectivitate joasă) și toate medicamentele cu selectivitate înaltă asupra receptorilor beta-2 adrenergici din bronhii: albuterol (Salbutamol, Ventolin®), fenoterol, terbutalină, salmeterol, formoterol, toate indicate actualmente în tratamentul crizei de astm bronșic.

Pentru amănunte și unele date suplimentare → Tabelul 6.1.

6.1.2. AGONIȘTI ADRENERGICI (= MEDICAMENTE SIMPATOMIMETICE) *[Adrenergic agonists, adrenergic agents]*

Se utilizează în practică următoarele:

~ **Adrenalina (Epinefrina)** care este un agonist adrenergic neselectiv, având afinitate pentru receptorii adrenergici α1, β1 și β2. Se prezintă în fiole sol. 1 ‰ ptr. s.c.; în reanimare și i.v. dar în acest caz va fi diluată și introdusă lent. *Ind.*: șoc anafilactic, resuscitare cardio-respiratorie.

~ **Noradrenalina (Norepinefrina)** este tot agonist adrenergic neselectiv, livrat în fiole cu concentrate pentru preparat soluție perfuzabilă i.v. *Ind.*: colaps vascular

~ **Dopamina** se prezintă în fiole cu concentrate pentru preparat soluție perfuzabilă i.v. Are moduri diferite de acțiune, în funcție de doza administrată: dozele mici produc vasodilatație coronară, cerebral și renală; dozele medii stimulează travaliul inimii și produc tahicardie; dozele mari determină arterioloconstricție în teritoriul sistemic. *Ind*: șoc cardiogen, șoc traumatic, șoc cu oligurie, șoc septic, în chirurgia cardiacă.

~ **Dobutamina** (flacoane cu concentrat pentru preparat soluție perfuzabilă i.v.) acționează asupra receptorilor β1-adrenergici.. *Ind.*: insuficiență cardiacă prin suferința miocardului, șoc cardiogen, șoc septic, în chirurgia cardiacă.

~ **Efedrina** este un agonist adrenergic neselectiv, stimulând receptorii adrenergici α și β. Fiole ptr. i.v. *Ind.*: hipotensiune arterială indusă de anestezia generală sau de rahianestezie.

~ **Xilometazolină (Bixtonim®)** folosit ptr. efectul vasoconstrictor local. Flacon cu picături nazale și spray nazal. *Ind.*: congestie a mucoasei nazale.

~ **Midodrin (Gutron®)** este stimulent electiv al receptorilor α-adrenergici periferici. Comprimate. *Ind.*: hipotensiune arterială esențială, hipotensiune în convalescență, postoperatorie sau postpartum; incontinență urinară prin insuficiența sfincterului vezical

Grupa bronhodilatatoarelor ß2-adrenergice selective, datorită selectivității înalte aupra receptorilor β2, au utilizarea țintită pe patologia obstructivă a conductelor aerifere mici (afecțiuni: astmul bronșic și BPOC). Aici se încadrează următoarele produse:

~ **Salbutamol (Ventolin®)** dozator manual presurizat (spray) ptr. inhalații de aerosoli *indicate* în criza de astm bronșic și în BPOC.

~ **Fenoterol (Berotec®)** dozator manual presurizat (spray) ptr.inhalații de aerosoli. *Ind.*: criza de astm bronșic.

~ **Formoterol (Symbicort® Turbuhaler)** – pulbere inhalatorie

~ **Salmeterol (Seretide Diskus)** – pulbere inhalatorie. *Ind.* în tratamentul de întreținere al astmului bronșic (perioadele intercritice = dintre crize)

Simpatomimetice cu acțiune locală includ:

~ **Nafazolină (Rinofug®)** flacon cu picături nazale, utilizate pentru acțiunea vasoconstrictoare locală. *Ind:*. congestia mucoasei nazale însoțind procese inflamatorii nesupurative

~ **Nafazolină (Proculin®)** flacon cu picături oftalmice, utilizate pentru acțiunea vasoconstrictoare locală. *Ind.*: inflamații nesupurative și alergii ale ochiului și anexelor globului ocular.

~ **Fenilefrină (Bioflu nazal®)** flacon cu picături nazale, utilizate pentru acțiunea vasoconstrictoare locală. *Ind.*: rinite alergice și purulente, sinuzită.

Tabelul 6.1. Receptorii adrenergici și principalii lor agoniști farmacologici

NOTĂ. Acest tabel prezintă receptorii care sunt stimulați de către substanțele agoniste față de sistemul simpatic (= substanțele simpatomimetice)

Tipul de receptori	Localizarea receptorilor	Efectul stimulării receptorilor	Agenții farmacologici agoniști	Observații
Receptorii α1-adrenergici	Tunica musculară (din fibre musculare netede) a arteriolelor din circulația sistemică	Vasoconstricția arteriolelor din marea circulație → creșterea tensiunii arteriale	Noradrenalina și adrenalina. Efedrina. Dopamina în doze mari	Noradrenalina, adrenalina și efedrina sunt agenți α-adrenergici neselectivi
	Sfincterul intern al vezicii urinare	Contracție		
	Mușchii netezi pilomotori din piele	Contracție		
	Ficat	Stimularea gluconeogenezei și a glicogenolizei → hiperglicemie		
Receptorii α2-adrenergici	Tunica musculară (din fibre musculare netede) a arteriolelor din piele, membrane mucoase, schelet	Vasoconstricția arteriolelor din aceste teritorii	Noradrenalina și adrenalina	
	Insulele Langerhans din coada pancreasului	Scad secreția de insulină → hiperglicemie		

(continuare în pagina următoare)

Tabelul 6.1. *(continuare)*

Tipul de receptori	Localizarea receptorilor	Efectul stimulării receptorilor	Agenții farmacologici agoniști	Observații
Receptorii β1-adrenergici	Miocard și țesutul excitoconductor al inimii	Tahicardie; creșterea travaliului inimii	Noradrenalina și adrenalina; efedrina	Agenți neselectivi
			Dopamina în doze medii	
			Dobutamina	Agent ß1-adrenergic
	Tunica musculară (din fibre musculare netede) a arterelor coronare, cerebrale și renale	Vasodilatația arterelor din aceste teritorii, cu creșterea irigației sanguine	Dopamina în doze mici	***ATENȚIE,*** acțiunea dopaminei este diferită în funcție de doza administrată!
	Rinichi	Stimularea secreției de renină → creșterea TA		
Receptorii β2- adrenergici	Musculatura netedă a bronhiilor mici și a bronhiolelor	Dilatarea bronhiilor mici și a bronhiolelor (= efect bronhodilatator)	Adrenalina și efedrina: sunt agenți β-adrenergici neselectivi. Reacții adverse! ***ATENȚIE,*** NU se mai folosesc în tratamentul crizelor de astm bronșic!	
			Orciprenalina: agent β-adrenergic cu selectivitate joasă. Reacții adverse! ***ATENȚIE,*** NU se mai folosește în tratamentul crizelor de astm bronșic!	
			Albuterol (salbutamol); fenoterol; formoterol; salmeterol; terbutalină: sunt agenți β2-adrenergici selectivi, *indicați* în mod special în tratamentul crizelor de astm bronșic.	
	Musculatura netedă a tractului gastrointestinal		Relaxare →încetinirea mișcărilor peristaltice	
	Miometru (musculatura netedă uterină)		Relaxare	Pot favoriza metroragii

Tabelul 6.2. Medicamente agoniste din domeniul adrenergic (= medicamente simpatomimetice) și receptorii asupra cărora acționează

Medicamentul	Receptorii asupra cărora acționează	Sediul receptorilor	Acțiunea	Observații
Adrenalina (Epinefrina)	Stimulează receptorii α1-adrenergici	În tunica musculară a arteriolelor sistemice	Vasoconstricție în teritoriul arterial sistemic → creșterea TA	Indicația majoră a adrenalinei este șocul anfilactic
		În fibrele musculare netede ale sfincterului vezical intern	Contracția sfincterului vezical intern → dificultăți de micțiune	Sfincterul vezical intern NU este supus voinței
		În ficat	Gluconeogeneză și glicogenoliză → hiperglicemie	
		În mușchii netezi radiari ai irisului	Midriază (dilatarea pupilei)	
		În mușchii netezi piloerectori din piele	Contracția mușchilor pilomotori	Realizează «zbârlirea» părului
	Stimulează receptorii α2-adrenergici	În arteriolele din piele, membrane mucoase și schelet	Vasoconstricție → creșterea TA	
		În tunica musculară a arteriolelor pulmonare	Vasoconstricție în teritoriul arterial pulmonar → hipertensiune pulmonară	
		În insulele Langerhans (din coada pancreasului)	Scăderea secreției de insulină → hiperglicemie	Insulina este secretată de celulele β din insulele Langerhans
	Stimulează receptorii β1-adrenergici	În miocard și țesutul excitoconductor al inimii	Tahicardie și creșterea travaliului inimii	Din acest motiv este folosită în reanimarea cardio-respiratorie
		În tunica musculară a arterelor coronare, cerebrale și renale	Vasodilatație în aceste teritorii cu creșterea irigației sanguine	Acțiunea este deci complet diferită față de arterele din celelalte teritorii
		În rinichi	Stimularea secreției de renină → stimulează formarea angiotensinei II → creșterea TA	Renina declanșează lanțul de reacții care duc la creșterea TA [→ Fig. 4.1]
	Stimulează receptorii β2-adrenergici	În fibrele musculare netede din inelul muscular al bronhiolelor, cu efect de relaxare	Relaxare → mărirea calibrului bronhiolelor	Medicația crizei de astm este formată în principal din bronhodilatatoare β2-adrenergice selective (salbutamol, fenoterol etc). S-a renunțat la cele neselective
		În musculatura netedă din tractul gastrointestinal	Relaxare → încetinirea tranzitului intestinal	

(continuare în pagina următoare)

Tabelul 6.2. *(continuare)*

Medicamentul	Receptorii asupra cărora acționează	Sediul receptorilor	Acțiunea	Observații
Adrenalina (Epinefrina) *(continuare)*		În musculatura netedă din peretele vezicii urinare	Relaxare → micțiuni dificile	
		În musculatura netedă uterină (miometrul)	Relaxare → favorizarea persistenței unor metroragii	
Noradrenalina (Norepinefrina)	Stimulează receptorii α1-adrenergici	În tunica musculară a arteriolelor sistemice:	Vasoconstricție în teritoriul arterial sistemic → creșterea TA.	În general are aceleași acțiuni ca adrenalina dar cu o intensitate mult mai mică
Dopamina	Stimulează receptorii dopaminergici	În arterele coronare	Dilatare → creșterea irigației sanguine a miocardului	*ATENȚIE*, acțiunile dopaminei diferă în funcție de doza administrată!
		În arterele rinichiului	Dilatare → creșterea irigației sanguine a rinichiului	
		În arterele mezenterice și viscerale	Dilatare → creșterea irigației sanguine a viscerelor abdominale	
Dobutamina	Stimulează receptorii β1-adrenergici	În miocard	Mărește alura ventriculară (frecvența bătăilor inimii) și travaliul cardiac	
Efedrina	Acțiune adrenergică neselectivă	Determină: bronhiolodilatare (cândva era folosită în criza de astm bronșic), vasoconstricție în teritoriul mucoaselor din căile respiratorii superioare, tahicardie, creșterea TA, dificultăți de micțiune		Se utilizează atât pe cale sistemică (ptr. acțiunile generale) cât și local (ptr. acțiunea asupra mucoasei respiratorii).
Midodrin	Stimulează receptorii α-adrenergici periferici	Mărește tonusul arteriolar și rezistența vasculară periferică → creșterea TA	Utilizat în hipotensiunea arterială esențială ortostatică și în cea din convalescență, după intervenții chirurgicale sau după naștere. Incontinență urinară prin insuficiența sfincterului vezical	
Bronhodilatatoare β2-adrenergice selective: Salbutamol, Fenoterol, Formoterol	Stimulează selectiv receptorii β2-adrenergici din inelul muscular al bronhiolelor cu efect de relaxare musculară	Bronhiolodilatare → mărirea calibrului bronhiolelor → ușurarea respirației prin facilitarea expirației (care este îngreunată și prelungită în criza de astm bronșic)	În criza de astm bronșic, administrare locală prin inhalare de aerosoli din dozatoare manuale presurizate.	
Nafazolina	Acțiune adrenergică neselectivă	Vasoconstricție în teritoriul mucoaselor din căile respiratorii superioare și la ochi	Efecte locale pe mucoasa nazală și pe membranele globului ocular	
Fenilefrina	Acțiune adrenergică neselectivă	Vasoconstricție în teri toriul mucoaselor din căile respiratorii superioare și la ochi	Efecte locale pe mucoasa nazală și pe musculatura intrinsecă a globului ocular	

~ **Fenilefrină (Fenefrin®)** flacon cu picături oftalmice, utilizate pentru acțiunea locală asupra musculaturii netede a irisului și a proceselor ciliare din interiorul globilor oculari. *Ind.*: în oftalmologie pentru efectul midriatic și cicloplegic.

Tabelul 6.2. sintetizează medicamentele agoniste din domeniul adrenergic (= simpatomimetice), folosite în prezent.

6.1.3. BLOCANTE ADRENERGICE (= ANTIADRENERGICE = ANTAGONIȘTI AI RECEPTORILOR ADRENERGICI = MEDICAMENTE SIMPATOLITICE) *[Adrenergic antagonists]*

~ **Carvedilol (Coryol®)** – comprimate. Blocant al receptorilor adrenergici α și β. *Ind.*: HTA esențială, insuficiența cardiacă congestivă cronică; tratament de durată în cardiopatia ischemică cronică.

~ **Propranolol** – comprimate. Blocant neselectiv al receptorilor β1 și β2. *Ind.*: HTA esențială, angină pectorală, antiaritmic din clasa a II-a, crize hipoxice în tetralogia Fallot, profilaxia migrenei, tremor esențial, sindrom de abstinență la alcoolici. ***ATENȚIE***, prezintă risc de criză de astm bronșic prin blocarea receptorilor β2 din bronhiole!

~ **Sotalol (Darob®** – comprimate). Blocant neselectiv al receptorilor β. *Ind.*: HTA esențială, antiaritmic din clasa a III-a; angină pectorală.

 # Grupa blocantelor selective pe receptorii β1.

~ **Metoprolol** (Betaloc®) compr., fiole ptr. i.v. *Ind.*: HTA esențială, angină pectorală, profilaxia migrenei.

~ **Atenolol** (Atenocor®) comprimate. *Ind.*: HTA esențială; aritmii cardiace; angină pectorală; migrenă; varice esofagiene; hipertiroidism; sindrom de abstinență la alcoolici; tremor esențial,

~ **Betaxolol** (Lokren®) simpatolitic cu cardioselectivitate mare pe receptorii β1. Comprimate filmate. *Ind.*: HTA esențială; profilaxia crizelor de angină de efort. Există și soluție oftalmică (picături) *ind.* în glaucom.

~ **Bisoprolol** (Concor®) – comprimate filmate. *Ind.*: HTA esențială, insuficiență cardiacă cronică, angină pectorală cronică stabilă.

~ **Nebivolol** comprimate. *Ind.*: hipertensiune arterială pulmonară.

 # Blocante adrenergice cu acțiune locală:

~**Timolol** picături oftalmice și gel oftalmic. *Ind.*: glaucom.

~ **Ergometrină** (maleat de ergometrină), blocant al receptorilor β2 din miometru (musculatura uterină), având efect ocitocic prin contracția fibrelor

Tabelul 6.3. Medicamente blocante din domeniul adrenergic (= antagoniști adrenergici = medicamente simpatolitice)

Tipul de blocant adrenergic	Medicamente	Receptorii adrenergici blocați	Acțiune
α1-blocante	Ergometrina	Blochează receptorii din miometru (musculatura netedă uterină)	Ocitocic (produce contracția uterului). Efect hemostatic postpartum sau postabortum
	Alfuzosin	Blocante α1-adrenergice selective postsinaptice pe circulația pelvină.	Scad tensiunea sfincterului vezical intern.
	Tamsulosin		
Blocante adrenergice neselective cu acțiune blocantă și pe receptorii α	Carvedilol	Blochează receptorii α1 din tunica musculară a arteriolelor sistemice	Vasodilatație în teritoriul sistemic → scade TA. În doze mari este și blocant al canalelor de calciu
β-blocante neselective	Propranolol	Blochează receptorii din tunica musculară a arteriolelor sistemice și receptorii β2 din inelul muscular al bronhiolelor	Arteriolodilatare în teritoriul vascular sistemic → scade TA. Antianginos Efecte secundare: – asupra miocardului efect inotrop și tonotrop negativ; – asupra bronhiilor bronhioloconstricție (spasm bronșic)
	Sotalol	Blochează receptorii β –adrenergici din tunica musculară a arteriolelor sistemice	Este și blocant al canalelor de potasiu; întârzie repolarizarea ventriculară
β-blocante selective	Metoprolol	Blochează receptorii β1 din miocard și mai puțin receptorii β2 din tunica musculară a bronhiolelor	Vasodilatator periferic (→ scade TA) și corona rian
	Atenolol	Vasodilatator periferic (→ scade TA), antiaritmic, antianginos	
	Betaxolol	Selectivitate mare pe receptorii β- adrenergici	Vasodilatator periferic (→ scade TA) și corona rian
	Bisoprolol	Vasodilatator periferic (→ scade TA) și coronarian	
	Nebivolol	Vasodilatator periferic (→ scade TA) și în circulația pulmonară	

musculare netede. Este alcaloid din secara cornută. Fiole ptr. i.m. *Ind.*: menometroragii; avort incomplet.

Alfuzosin (Xatral®), comprimate filmate cu eliberare prelungită și **Tamsulosin (Omnic),** comprimate cu eliberare prelungită, sunt blocante α1-adrenergice selective postsinaptice pe circulația pelvină: scad tensiunea sfincterului vezical intern. *Ind.*: adenom de prostată (= hiperplazia benignă de prostată).

Tabelul 6. 3. sintetizează medicamentele antagoniste din domeniul adrenergic (= blocante adrenergice = simpatolitice), folosite în prezent.

 # Combinații ale β-blocantelor neselective

~ **Distonocalm®** – comprimate filmate. ***NOTĂ IMPORTANTĂ.*** În ultimii ani produsul Distonocalm a fost scos din nomenclatorul medicamentelor din România!).

6.2. SISTEMUL NERVOS PARASIMPATIC ȘI DOMENIUL COLINERGIC *[The parasympathetic nervous system & the cholinergic field]*

Include două componente: parasimpaticul cranian și cel sacrat

Parasimpaticul cranian este reprezentat prin:

– neuronii preganglionari care se află în nucleii vegetativi ai nervilor cranieni din trunchiul cerebral și anume: nucleul vegetativ al nervului oculomotor (III) din pedunculii cerebrali; nucleul lacrimal din punte; nucleul salivator superior din punte; nucleul salivator inferior din bulb; nucleul dorsal al vagului (cardiopneumoenteric) din bulb;

– fibre nervoase care pleacă de la acești centri aparținând perechilor de nervi cranieni III (oculomotor), VII (facial), IX (glosofaringian), X (vag). Reamintim că fiecare dintre acești nervi cranieni conține în plus și diferite alte tipuri de fibre;

– neuronii postganglionari se află în imediata apropiere a organului efector sau chiar în peretele acestuia.

Parasimpaticul sacrat (pelvin) își are originea în măduva sacrată (S_2-S_4). În sistemul parasimpatic sacrat, succesiunea verigilor componente este următoarea:

– neuronii preganglionari se află în coarnele laterale ale segmentelor medulare S2-S4;

– de la ei pornesc fibre vegetative care participă la formarea plexului mezenteric inferior. Prin fibrele parasimpatice ale acestui plex este stimulat peristaltismul intestinal și actul defecației;

– alte fibre parasimpatice se îndreaptă, prin nervii pelvini, spre vezica urinară, unde acționează în sensul favorizării micțiunii adică stimulează contracția detrusorului vezical și relaxează sfincterul vezical intern;

– alte fibre din parasimpaticul sacrat sunt destinate funcției erectile la bărbat;

– neuronii postganglionari se află în imediata apropiere a organului efector sau chiar în peretele acestuia.

Toate sinapsele din sistemul parasimpatic, la toate nivelele, folosesc drept neurotransmițător numai acetilcolina. Sunt deci sinapse colinergice.

La nivelul organelor efectoare, acetilcolina acționează prin intermediul receptorilor colinergici, care sunt de două tipuri:

receptorii colinergici muscarinici notați cu M cuprind 5 subtipuri (M1-M5) și se găsesc în SNC, în ganglionii vegetativi parasimpatici, în miocard, celule glandulare și în unii mușchi netezi;

receptorii colinergici nicotinici notați cu N, includ receptorii musculari (N_M), situați în placa terminală motorie și receptorii neuronali (N_N) situați în SNC, în ganglionii vegetativi parasimpatici și în medulo-suprarenală.

6.2.1. AGONIȘTI AI RECEPTORILOR COLINERGICI (= PARASIMPATOMIMETICE) ȘI SUBSTANȚE ANTICOLINESTERAZICE *[Cholinergic agonists & anticholinesterase agents]*

Aceste două grupe de substanțe sunt descrise împreună deoarece acțiunea lor se finalizează în același mod (deși prin mecanisme diferite) și anume efectul de tip parasimpatic.

6.2.1.1. Medicamente parasimpatomimetice *[Cholinergic agents]*

În practica medicală curentă se folosesc puține parasimpatomimetice

~ **Acetilcolina** cu utilizare strict locală (**Miochol E®** fiole), administrată intraocular, în intervențiile oftalmologice, pentru a obține o mioză rapidă și completă în operațiile de cataractă, iridectomie etc.;

~ **Pilocarpina** (alcaloid din planta *Pilocarpus jaborandi*), sub formă de picături oftalmice este folosită local în oftalmologie în glaucom, pentru a obține scăderea presiunii oculare și mioză. Nefiind hidrolizată de colinesterază, pilocarpina acționează timp mai îndelungat. Pe cale sistemică, pilocarpina (fiind foarte toxică) este indicată numai ca antidot în intoxicația cu atropină și plante solanacee.

6.2.1.2. Medicamente și substanțe anticolinesterazice *[Anticholinesterase agents]*

Acestea, acționând prin blocarea colinesterazei, au efect indirect parasimpatomimetic. În mod normal, enzima din organism numită colinesterază hidrolizează surplusul liber de acetilcolină (neurotransmițătorul din sistemul parasimpatic și din placa motorie terminală neuromusculară), menținând astfel un echilibru fiziologic. La rândul ei, colinesteraza este blocată de anumite substanțe, numite anticolinesterazice, care pot produce grave tulburări favorizând acumularea unor mari cantități de acetilcolină.

Sindromul muscarinic apare în intoxicațiile unde este blocată colinesteraza (intoxicații cu substanțe anticolinesterazice), astfel încât rezultă o hiperactivitate patologică a sistemului parasimpatic cu efecte foarte grave, uneori letale. Sindromul se manifestă prin vărsături, diaree, transpirații abundente, sialoree, hipersecreție bronșică, spasm bronșic, lăcrimare, mioză, scăderea acuității vizuale, incontinență urinară, bradicardie, colaps vascular.

Prezentăm principalele anticolinesterazice.

 # Anticolinesterazice reversibile.

~ **Fizostigmina (ezerina)**, medicament utilizat doar local în oftalmologie pentru tratamentul glaucomului. Pe cale sistemică, având o mare toxicitate, este *indicat* doar ca antidot în intoxicația acută cu atropină și plante solanacee.

~ **Neostigmina (prostigmină) (Miostin®)** comprimate și fiole ptr.s.c., i.m., și doar cu mare prudență și i.v. Are efecte stimulante asupra musculaturii netede și striate (prin intermediul receptorilor muscarinici). *Indicat* în atonia intestinală și a vezicii urinare postoperatorie și postpartum, în miastenia gravis și în intoxicația cu atropină, cu substanțe curarizante antidepolarizante (tubocurarină, galamină, mivacurium, pancuronium). ***ATENȚIE,*** *contraind.* în intoxicația cu curarizante depolarizante (suxametoniu, decametoniu).

 # Anticolinesterazice ireversibile

~ **Insectofungicide organofosforate:** paration, malation, ecatox. Manipularea lor neatentă și imprudentă a dus în trecut la unele accidente grave, cu grad de letalitate ridicat, semnalate în mass-media.

~ **Gaze de luptă neuroparalitice (tabunul, sarinul și somanul)** sunt substanțe toxice care își exercită efectul – aproape întotdeauna letal – prin blocarea colinesterazei și acumularea în exces de acetilcolină. Utilizarea lor este exclusiv în scopuri militare.

Tabelul 6.4. Substanțe agoniste din domeniul colinergic (= parasimpatomimetice) și substanțe anticolinesterazice

Tip de acțiune	Substanțe	Acțiune
Agoniste ale receptorilor colinergici	Acetilcolina	Neurotransmițător natural, acționând pe ambele tipuri de receptori colinergici ai musculaturii radiare a irisului
	Pilocarpina soluție oftalmică	Scade presiunea intraoculară, produce mioză
Substanțe anticolinesterazice reversibile	Neostigmin (Miostin®)	Efecte muscarinice puternice: scăderea frecvenței cardiace, dilatare arteriolară cu scăderea TA, contracția mușchilor netezi intestinali și bronșici, creșterea secrețiilor
	Piridostigmină (Mestinon®)	Efecte colinergice (parasimpatomimetice) manifestate în special la cord, tub digestiv și musculatura striată
Substanțe anticolinesterazice ireversibile	Insectofungicide organo-fosforate: Paration; Malation	Substanțe otrăvitoare: produc la om efecte muscarinice, nicotinice, central-nervoase, deseori letale. Toxice folosite ca pesticide în agricultură, pomicultură etc. ***ATENȚIE,*** există posibilitatea de accidente grave și care să includă un mare număr mare de persoane
	Unele substanțe toxice de luptă: Tabun; Soman; Sarin	Substanțe extrem de toxice, cu efect letal rapid și în mase mari de populație. Utilizate în scopuri militare: sub formă gazoasă sau aerosoli ca toxice de război

6.2.2. MEDICAMENTE ANTICOLINERGICE (= PARASIMPATOLITICE) *[Cholinergic blocking agents]*

Acestea acționează antagonist față de parasimpatomimetice, prin blocarea receptorilor colinergici muscarinici. În practică se folosesc:

~ **Atropina** (sub formă de sulfat de atropină – fiole), alcaloid conținut în plantele solanacee (mătrăguna = *Atropa belladonna;* măselariță = *Hyosciamus niger;* laurul sau ciumăfaia = *Datura stramonium*). *Ind.*: administrare s.c. ca antispastic în diferite colici; în blocul atrioventricular și în bradicardia sinusală. Ca antidot este indicat în intoxicații cu anticolinesterazice (insectofungicide organofosforate, gaze de luptă neuroparalitice), unde se administrează i.v. și în doze foarte mari. Local, în oftalmologie, pentru efectul de midriază pe care îl produce.

~ **Butilscopolamina (Scobutil®)**, compus semisintetic, (în stare naturală scopolamina [= hiosciamina] este un alcaloid conținut mai ales în măselariță), se prezintă sub formă de comprimate, fiole ptr. i.m. și supozitoare, fiind indicat ca sedativ în stările de agitație psihomotorie și ca antispastic în colici intestinale, biliare, uterine și ale căilor urinare.

~ **Aclidinium (bromură de),** antagonist selectiv pe receptorii muscarinici M3, având deci efect bronhodilatator. Se prezintă ca pulbere inhalatorie și este *indicat* în tratamentul de întreținere al BPOC.

~ **Ipratropium (bromură) (Ipraxa®),** analog structural al atropinei, sub formă de soluție de inhalat prin nebulizări. *Ind.*: bronhopneumopatie obstructivă cronică (BPOC) cu hipersecreție de mucus, emfizem pulmonar.

6.3. SUBSTANȚE GANGLIONARE
[Ganglionic blocking agents]

Acestea acționează asupra ganglionilor nervoși periferici, intervenind asupra neurotransmițătorilor de la nivelul sinapselor ganglionare. Cuprind **substanțele nicotinice** și **substanțele ganglioplegice**.

6.3.1. SUBSTANȚE NICOTINICE

Nicotina, reprezentanta acestei grupe, este un alcaloid care se extrage din frunzele de tutun *(Nicotiana tabacum)* și are o deosebită toxicitate. Pătrunderea ei în organism se produce prin inhalarea fumului de țigară. În faza inițială, nicotina stimulează eliberarea de catecolamine din medulosuprarenală, din unele zone reflexogene din SNC, din centrii bulbari și placa terminală motorie din mușchi. În a doua fază determină paralizia acestor formațiuni. Există o **intoxicație acută cu nicotină,** manifestată prin sialoree, greață, vărsături, diaree, paloare, palpitații. În formele grave apar convulsii și poate surveni moartea prin paralizie respiratorie. **Intoxicația cronică cu nicotină** este o formă de toxicomanie (tabagismul), deoarece nicotina produce dependență și toleranță [→ Cap.33. TOXICOMANIILE (DROGURI, STUPEFIANTE, NARCOTICE)]. Efectele ei nocive se instalează în timp: bronșită cronică tabagică, bronhopneumopatie obstructivă cronică, trombarterită obliterantă până la zone de gangrenă la membrele inferioare; creșterea frecvenței și a riscurilor de îmbolnăvire într-o serie de afecțiuni: cardiopatie ischemică cronică, infarct miocardic acut, cancer pulmonar, cancer de vezică urinară, ulcer gastroduodenal.

6.3.2. GANGLIOPLEGICE

Aceste substanțe, cu o toxicitate ridicată, determină paralizii ale ganglionilor nervoși vegetativi. Se produce o scădere marcată a tensiunii arteriale, ajungându-se la colaps și lipotimie. Se asociază constipație până la ileus paralitic și retenție de urină. Actualmente NU se mai utilizează în terapeutică.

Tabelul 6.5. Substanțe antagoniste din domeniul colinergic (= medicamente anticolinergice = parasimpatolitice)

Grupa	Substanța	Acțiune	Indicații terapeutice	Observații
Midriatice	Tropicamid (Mydriacyl® – soluție oftalmică)		Midriatic și cicloplegic, ind. sub formă de picături oftalmice în scop diagnostic și în terapia sinechiilor	
Midriatice și antispastice	Atropina (sulfat de atropină)	Scade secreția salivară; scade secrețiile, tonusul și peristaltismul organelor componente ale tubului digestiv; este bronhodilatator și scade secreția mucoasă a bronhiilor; relaxează mușchiul detrusor al vezicii urinare; produce midriază, cicloplegie și creșterea tensiunii intraoculare	Ad-trare s.c. sau i.m. ca anti-spastic în colici, ca medicație preoperatorie și înaintea puncției pleurale, în bradicardia severă și în bloc A-V. În doze foarte mari, se administrează i.v., ca antidot în intoxicația cu anticolinesterazice (insectofungicide organofosforate, gaze de luptă toxice neuroparalitice) In oftalmologie instilații oculare.	Alcaloid extras din plante solanacee, în principal din *Atropa belladonna.* Toxicitate mare; reacții adverse numeroase.
Antispastice pe musculatura netedă	Butilscopolamina (Scobutil®)	Efect antispastic pe musculatura netedă	Antispastic în colici intestinale, biliare, renale, spasme uterine	Derivat semisintetic
Antispastice pe musculatura striată	Trihexifenidil (Romparkin)	Efect antispastic în rigiditatea musculară de cauză extrapiramidală	În boala Parkinson scade rigiditatea musculară, ameliorând mersul	Mai activ în parkinsonismul postencefalitic
Bronhodilatatoare	Bromura de ipratropium (Ipraxa – sol. ptr. inhalat prin nebulizare)	Bronhodilatator prin relaxarea tunicii muscular netede a bronhiolelor.	Tratament de întreținere în BPOC.	*Ind.* și în astmul bronșic, în asociere cu salbutamol (în sol. inhalatorie ptr. nebulizare).
	Tiotropium (Spiriva®)	Bronhodilatator prin relaxarea tunicii musculare netede a bronhiolelor.	Tratament de întreținere în BPOC.	

Tabelul 6.6. – Paralelă între acțiunile SNV simpatic și acțiunile sistemului parasimpatic

Organul efector sau funcția	SNV simpatic și agoniștii adrenergici	Sistemul parasimpatic și agoniștii colinergici
Miocardul	Tahicardie, creșterea forței de contracție, creșterea debitului cardiac	Bradicardie, reducerea forței de contracție, scăderea debitului cardiac
Arterele coronare	Coronarodilatare	Constricția arterelor coronare
Arterele din marea circulație (circulația sistemică)	Arterioloconstricție → hipertensiune arterială, mobilizarea sângelui de rezervă din depozite	Arteriolodilatare, hipotensiune arterială
Vasele tegumentelor	Vasoconstricție periferică	Vasodilatație periferică
Bronhiile mici și bronhiolele terminale	Bronhiolodilatare	Bronhioloconstricție
Glandele salivare	Vasoconstricție, cu salivă vâscoasă	Vasodilatație, cu salivă apoasă
Musculatura netedă longitudinală a tractului gastrointestinal	Scăderea tonusului muscular și a motilității tractului tractului gastrointestinal, prin inhibarea mișcărilor peristaltice	Creșterea tonusului muscular și a peristaltismului
Sfincterele tractului gastrointestinal	Creșterea tonusului sfincterelor și constricția lor	Relaxarea sfincterelor, favorizând evacuarea stomacului și defecația
Secrețiile tractului gastrointestinal	Inhibarea secrețiilor gastrice și intestinale	Stimularea secrețiilor
Secreția enzimelor digestive de către pancresul exocrin		Stimularea secreției de enzime digestive
Mușchiul detrusor al vezicii urinare	Relaxare cu dificultate în actul micțiunii	Contracție cu golirea vezicii urinare
Sfincterul intern al vezicii urinare	Contracție, favorizând retenția de urină	Relaxare, favorizând micțiunea

(continuare în pagina următoare)

Tabelul 6.6. *(continuare)*

Organul efector sau funcția	SNV simpatic și agoniștii adrenergici	Sistemul parasimpatic și agoniștii colinergici
Mușchii radiari ai irisului	Contracție, realizând midriază	–
Mușchii circulari ai irisului	–	Contracție, realizând mioză
Secreția de insulină a pancreasului endocrin (din insulele Langerhans)	Scăderea secreției de insulină, urmată de hiperglicemie	
Gluconeogeneza și glicogenoliza	Stimulare → hiperglicemie	
Lipoliza	Stimulare →mobilizarea acizilor grași liberi din depozitele adipoase	
Centrul termoreglator hipotalamic	Termogeneză (producere de căldură)	Termoliză (pierdere de căldură)
Metabolismul intermediar și energetic	Stimularea catabolismului lipidelor și a glicogenolizei, având efect hiperglicemiant	Reducerea consumului energetic, favorizând anabolismul

Secțiunea a II-a:
FARMACOTERAPIE
[Unit two: PHARMACOTHERAPY]

7. MEDICAȚIA APARATULUI DIGESTIV
[*Drugs used in digestive disorders*]

DEFINIȚII & EXPLICAȚII

Boala Alzheimer = psihoză presenilă și senilă în care se produce o o atrofie parțială a scoarței cerebrale. Se manifestă prin tulburări de memorie, dezorientare spațio-temporală, incapacitate de inițiativă, neglijență în igiena personală și în ținuta vestimentară, neîndemânare, pierderea obiectelor etc. Există – printre ipotezele etiologice – posibilitatea rolului toxic al aluminiului, pătruns în organism, asupra scoarței cerebrale.

Enkefaline = peptide care acționează ca neurotransmițători având rol în perceperea durerii, motilitate, reglare neuroendocrină etc. Se găsesc – printre alte localizări – în plexurile nervoase și glandele exocrine ale tractului gastrointestinal.

Helicobacter pylori = bacterie spiralată gram-negativă care determină peste 90 % din cazurile de ulcer gastroduodenal. Se localizează între epiteliul gastric (sau duodenal) și stratul de mucus protector care acoperă acest epiteliu, fiind astfel imposibil de depistat prin recoltare cu metodele bacteriologice clasice. Evidențiat numai prin biopsie de mucoasă, metode biochimice indirecte sau teste alergologice.

Macrogoli = polietilenglicoli = gamă de produse organice obținute prin polimerizarea oxidului de etilen; produsele cu masă moleculară mică sunt lichide, cele cu masă moleculară medie sunt semisolide (au consistență moale) iar cele cu masă moleculară mare sunt solide. În farmacoterapie, macrogol 4.000 (Forlax®) este indicat ca laxativ osmotic [→ cap.7, § 7.4. LAXATIVE]. Marogolii se mai utilizează ca solvenți, stabilizatori ai unor forme lichide, ca

surfactanți în industria alimentară și farmaceutică, iar esterii lor cu alcooli și acizi grași se folosesc ca excipienți pentru supozitoare

Mușchiul detrusor al vezicii = mușchi neted situat în peretele vezicii urinare, activat prin sistemul parasimpatic și care contractându-se determină golirea vezicii (deci actul micțiunii).

Sindrom Zollinger-Ellison = sindrom caracterizat prin apariția de mici tumori la nivelul insulelor Langerhans din coada pancreasului și în peretele duodenal, numite gastrinoame, prin faptul că secretă din abundență gastrină (hormon secretat în mod fiziologic de celulele antrale ale stomacului care stimulează producția de pepsină, acid clorhidric și factorul gastric intrinsec). Secreția patologică de gastrină determină apariția de ulcere multiple recidivante în stomac și duoden. Acestea se manifestă prin hiperaciditate, dureri epigastrice, vărsături, diaree, stare de denutriție.

* * *

7.1. MEDICAȚIA ANTIACIDĂ ȘI ANTIULCEROASĂ
[Antacids and antipeptic ulcer agents]

[Cod ATC: A 02]

7.1.1. ANTIACIDE *[Antacids]* [Cod ATC: A 02 A]

Medicamentele din această grupă au proprietatea de a neutraliza aciditatea sucului gastric și sunt reprezentate prin substanțe alcalinizante (ex.: bicarbonat de Na) și neutralizante (ex.: carbonat de Ca, derivați de Mg, hidroxid de Al). Ele sunt *indicate* în ulcerul gastric și duodenal, gastrita hiperacidă și esofagita de reflux = (boala de reflux gastroesofagian [abreviat = BRGE]). Administrarea lor se face pe cale orală, fie imediat înaintea meselor (cu 10-20 minute), fie după mese.

7.1.1.1. Compuși de magneziu (Mg)

Cel mai reprezentativ este oxidul de magneziu *(Magnesia usta* = MgO*)*, sub formă de pulbere, utilizat astăzi mai puțin ca medicație antiacidă (aceasta cuprinde numeroase alte substanțe și combinații, după cum se va vedea mai jos). Oxidul de magneziu mai este *indicat* și ca antidot neutralizant chimic în intoxicația cu acizi corosivi.

7.1.1.2. Compuși de aluminiu (Al)

Sunt reprezentați prin fosfat de aluminiu și hidroxid de aluminiu, asociați în preparatul **Alfogel®** (gel oral în plicuri, conținând și pectină). În afară de

efectul antiacid, acționează ca adstringent și descongestionant al mucoasei gastrice și scade tranzitul intestinal. *Ctrind.:* apendicită acută; constipație cronică; boala Alzheimer.

7.1.1.3. Compuși de calciu (Ca)

In această categorie intră carbonatul de calciu (care este în plus și antidiareic), combinația carbonat de calciu + carbonat de magneziu (**Rennie® Peppermint-Spearmint** – comprimate masticabile) precum și combinații ale calciului cu alte antiacide [→ 7.1.1.4.]

7.1.1.4. Combinații de aluminiu, calciu și magneziu.

Un avantaj al asocierii ar consta în faptul că își anulează reciproc efectele nedorite. Exemple dintre ele:

~ **Almagel A®**: gel de hidroxid de aluminiu + hidroxid de magneziu + benzocaină (flacoane cu suspensie orală).

~ **Dicarbocalm®**: carbonat de calciu + carbonat de magneziu + trisilicat de magneziu (comprimate masticabile).

~ **Maalox®**: hidroxid de aluminiu + hidroxid de magneziu (comprimate masticabile și suspensie orală).

7.1.1.5. Bicarbonatul de sodiu ($NaHCO_3$),

Sub formă de pulbere sau comprimate, este unul din cele mai puternice alcalinizante, având și acțiune sistemică. Astăzi este mult mai puțin întrebuințat ca antiacid față de trecut. În doze mari poate produce alcaloză.

7.1.1.6. Combinații de antiacide cu antiflatulente.

~ **Epicogel®** este o suspensie în compoziția căreia intră hidroxid de aluminium gel + hidroxid de magneziu + dimeticon (simeticon). Simeticonul (care intră și în compoziția preparatului **Sab Simplex®**) combate meteorismul abdominal prin îndepărtarea gazelor din intestin.

7.1.2. ANTIHISTAMINICE H_2 ***[Antihistamines H_2]*** [Cod ATC: A 02 BA]

Aceste medicamente acționează prin blocarea selectivă a receptorilor histaminici H_2 din mucoasa gastrică și astfel diminuă secreția de acid clorhidric, componentă importantă a sucului gastric și care are principalul rol favorizant în producerea și întreținerea ulcerului. (***ATENȚIE***, a NU se confunda cu receptorii histaminici tip H_1 cei care intervin în declanșarea fenomenelor alergice produse de descărcările de histamină: urticaria, edemul alergic, rinita

vasomotorie, febra de fân etc.). Cele mai utilizate antihistaminice blocante ale receptorilor H_2 sunt:

~ **Cimetidină** – capsule.

~ **Famotidină** (**Famodin®**; **Quamatel®**), – comprimate filmate și fiole cu pulbere liofilizată solubilă ptr. preparat soluție injectabilă.

~ **Nizatidină** (**Axid®**), – capsule.

~ **Ranitidină** (**Arnetin®**; **Zantac®**) – comprimate filmate și fiole inj i.v. Aceleași indicații.

Farmacoterapie. Indicațiile antihistaminicelor H_2: ulcer gastric și duodenal; esofagită de reflux (BRGE); sindrom Zollinger-Ellison; prevenirea ulcerului în tratamente cu AINS; prevenirea hemoragiilor digestive superioare în coma hepatică și în unele intervenții chirurgicale.Unele intră ca o componentă în schemele de eradicare a lui *Helicobacter pylori.*

Farmacotoxicologie. Reacții adverse: erupții cutanate; diaree; cefalee, astenie, somnolență, mialgii; hipotensiune arterială.

7.1.3. INHIBITORI AI POMPEI DE PROTONI

[Proton pump inhibitors] [Cod ATC: A 02 BC]

Acționează blocând o enzimă care funcționează ca pompă de hidrogen-ioni și astfel împiedică aportul acestora către celulele formatoare de acid clorhidric. În asociere cu antibiotice, oricare dintre ele poate intra ca o componentă în schemele de combatere a bacteriei *Helicobacter pylori.* Principalele preparate:

~ **Omeprazol** (**Losec®**; **Omez®**) – capsule gastrorezistente și pulbere solubilă ptr. preparat soluție perfuzabilă i.v.

~ **Pantoprazol** (**Controloc®**) – comprimate filmate gastrorezistente și pulbere liofilizată ptr. preparat sol.inj.

~ **Esomeprazol** (**Nexium®**) – comprimate și pulbere ptr.soluție injectabilă sau perfuzabilă i.v.

Indicațiile inhibitoarelor pompei de protoni: ulcer gastric și duodenal; eradicarea bacteriei *Helicobacter pylori* în cadrul schemelor terapeutice.

7.1.4. STRATEGIA TERAPEUTICĂ ÎN ULCERUL GASTRODUODENAL PRODUS DE HELICOBACTER PYLORI

Se utilizează scheme care asociază câte 2 medicamente (terapia dublă), câte 3 (terapia triplă) sau chiar câte 4 medicamente (terapia cvadruplă), toate pe cale orală. Exemplu de schemă de terapie triplă: amoxicilină + claritromicină (sau metronidazol) + omeprazol, timp de 7-10 zile. Exemplu de terapie cvadruplă: amoxicilină + metronidazol timp de 2 săptămâni, asociate cu ranitidină + Dicarbocalm (sau Epicogel) timp de o lună.

Tabelul 7.1. Clasificarea medicamentelor utilizate în tratamentul ulcerului peptic gastroduodenal

Grupa	Structura chimică sau D.C.I.	Exemple de medicamente
Antiacide	Compuși de magneziu	Oxid de magneziu *(Magnesia usta);*
	Compuși de aluminiu	Alfogel® = fosfat de Al + hidroxid de Al + pectină (gel oral)
	Compuși de calciu	Carbonat de calciu
	Combinații cu compuși de aluminiu, calciu și magneziu	Almagel A® = hidroxid de Al + hidroxid de Mg + benzocaină (acesta este anestezic local) (suspensie orală) Dicarbocalm® = carbonat de Ca + carbonat de Mg + trisilicat de Mg (compr.masticabile) Maalox® = hidroxid de Al + hidroxid de Mg (comprimate masticabile și suspensie orală) Malucol® = hidroxid de Al + hidroxid de Mg (comprimate masticabile)
	Bicarbonat de sodiu	Obs.: în prezent tot mai rar utilizat
	Combinații de antiacide cu antiflatulante	Epicogel® = hidroxid de Al + Hidroxid de Mg + Dimeticon (suspensie orală)
Antihistaminice blocante ale receptorilor H_2	Cimetidină	Cimetidină (capsule)
	Famotidină	Famotidina Zentiva (compr.filmate); Quamatel® (compr.filmate și liofilizat ptr. soluție injectabilă)
	Nizatidină	Nizatidina Laropharm (capsule)
	Ranitidină	Ranitidin (compr.); Arnetin® (sol.inj. i.m. și i.v.); Zantac® (compr.filmate)
Inhibitoare ale pompei de protoni	Omeprazol	Omeprazol® (caps.gastrorezistente și pulbere ptr. soluție perfuzabilă); Losec Mups® (compr.filmate gastrorezistente) Omeran® (capsule gastrorezistente)
	Lansoprazol	Lanzap® (capsule gastrorezistente)
	Pantoprazol	Controloc® (compr.filmate gastrorezistente; liofilizat ptr. sol. injectabilă)
	Esomeprazol	Nexium® (compr.gastrorezistente și pulbere ptr.soluție injectabilă / perfuzabilă i.v.)
Medicamente anti-Helicobacter pylori	Antibiotice (pe cale orală)	Amoxicilină sau claritromicină asociate cu metronidazol și cu alte medicamente în diferite scheme [→ în text]
Medicamente adjuvante	Subcitrat de bismut	De-Nol® (comprimate filmate)

O altă schemă de terapie cvadruplă: claritromicină + metronidazol + omeprazol + subcitrat de bismut (= De-Nol®). Alături de acest tratament «etiologic» un rol important îl are dieta alimentară cu restricțiile ei precum și respectarea regulilor de alimentație (orarul meselor, starea psihică în timpul acestora, odihna ulterioară necesară etc.). Tratamentul chirurgical al ulcerului este indicat în special în cazul apariției vreunei complicații care nu a putut fi rezolvată prin tratament medical.

7.2. ANTISPASTICE ȘI ALTE PRODUSE INDICATE ÎN TULBURĂRI FUNCȚIONALE GASTROINTESTINALE *[Antispasmodics & other drugs used in gastrointestinal functional disorders]*

[Cod ATC: A 03]

Acționează prin diminuarea motilității și secreției gastrointestinale. Înlătură astfel spasmele musculaturii netede din pereții tubului digestiv, care survin cu intermitențe dar sunt extrem de dureroase. Unele dintre aceste medicamente sunt folosite și în spasmele tractului genito-urinar care apar în inflamații locale, litiază urinară, tumori.

7.2.1. ANTICOLINERGICE SINTETICE *[Synthetical anticholinergics]*

[Cod ATC: A 03 AB]

Sunt antispastice predominent neurotrope cu acțiune parasimpatolitică și cu reacții adverse importante. *Ind.*: intestin iritabil, tulburări funcționale ale căilor biliare, meteorism abdominal, abdomen cronic dureros fără substrat organic. Din cauza reacțiilor adverse sunt *contraindicate* în glaucom, hipertrofie de prostată, retenție urinară. Aparțin acestei grupe:

~ **Mebeverină (Colospasmin®)** – drajeuri. Este considerat antispastic cu mecanism mixt, anticolinergic (adică neurotrop) și musculotrop.

~ **Trimebutin (Debridat®)** – comprimate filmate și granule pentru suspensie orală. Este agonist enkefalinergic, având efect stimulator asupra intestinului «leneș» (cu motilitate scăzută) și antispastic în caz de hipermotilitate intestinală. *Ind.* și la sugari.

7.2.2. PAPAVERINĂ și DERIVAȚI *[Papaverine & derivatives]*

[Cod ATC: A 03 AD]

Sunt antispastice musculotrope, *indicate* în colici gastrointestinale, biliare, renale și în dismenoree. Exemple:

~ **Papaverină** – comprimate. Este un alcaloid obținut din opiu (sucul uscat din capsulele de mac alb = *Papaver somniferum album*), cu efect slab analgezic

și vasodilatator dar, mai ales, cu acțiune relaxantă asupra musculaturii netede a tubului digestiv, veziculei biliare, căilor urinare, vaselor de sânge.

~ **Drotaverină (No-Spa®)** – comprimate și fiole injectabile pentru s.c., i.m..

7.2.3. ANTIFLATULENTE (MEDICAȚIE ANTIMETEORISM) *[Antiflatulents (antimeteorism medication)]* [Cod ATC: A 03 AX]

Acționează diminuând gazele din intestin, care produc colici abdominale și meteorism, iar dacă gazele se acumulează în cantitate foarte mare pot chiar determina dificultăți în respirație.

~ **Dimeticon (Simeticon, Sab Simplex®)** – comprimate și suspensie orală. Este neabsorbabil.

7.2.4. ALCALOIZI DIN BELLADONNA *[Alkaloids from belladonna]* [Cod ATC: A 03 BB]

Au acțiune anticolinergică (parasimpatolitică). Principalul alcaloid este atropina, care scade tonusul și motilitatea musculaturii netede încetinind tranzitul intestinal și inhibă secrețiile digestive. Atropina acționează ca antagonist și în alte teritorii colinergice: produce bronhodilatație și diminuarea secrețiilor bronșice, combate bradicardia, relaxează mușchiul detrusor al vezicii urinare și contractă sfincterul vezical intern până la provocarea unei retenții de urină, la pupile determină midriază.

~ **Atropină sulfurică** – fiole injectabile s.c. Se poate administra i.v. NUMAI ÎN URGENȚE (intoxicația cu anticolinesterazice). Este un antispastic neurotrop, cu acțiune parasimpatolitică.

~ **Butilscopolamină (Scobutil®)** – comprimate și fiole pentru i.m. sau i.v. lent. Același tip de antispastic neurotrop.

7.2.5. COMBINAȚII DE ANTICOLINERGICE CU ANTISPASTICE ȘI ANALGEZICE *[Combinations including anticholinergics, antispasmodics and analgesics]* [Cod ATC: A 03 D]

~ **Algifen®** conține metamizol (care este analgezic) + pitofenonă + fenpipramidă (ambele sunt antispastice sintetice musculotrope), – comprimate și fiole pentru i.m.profund sau i.v. lent.

~ **Piafen®** conține metamizol + pitofenonă + fenpipramidă (comprimate).

NOTĂ. Produsul Lizadon NU mai apare în ultimul nomenclator al medicamentelor disponibile în România.

7.2.6. PROPULSIVE (PROKINETICE) *[Prokinetics]* [Cod ATC: A 03 F]

Sunt antagoniste ale dopaminei și acționează stimulând relaxarea pilorului și golirea stomacului.

~ **Metoclopramid** (comprimate și fiole inj.). *Ind.:* grețuri, vărsături, reflux gastroesofagian, migrenă. Are o importantă *reacție adversă* prin provocarea de tulburări extrapiramidale, în special la copii: tremurături ale extremităților, hipertonie musculară, dificultăți în coordonarea mișcărilor voluntare, mers și postură modificate etc.

~ **Domperidon (Motilium®)** – comprimate. Antagonist dopaminergic, *indicat* în special în vărsături la persoane suferinde de boala Parkinson (și tratate cu levodopa și bromcriptină), deoarece produce mai rar tulburări extrapiramidale.

7.3. ANTIVOMITIVE (ANTIEMETICE) *[Antiemetics]* [Cod ATC: A 04]

Medicamentele din această clasă acționează prin diferite mecanisme și unele în mod selectiv asupra vărsăturilor de anumite cauze. Antivomitivele reprezintă doar un tratament simptomatic; tratamentul principal al vomei trebuie să fie cel etiologic, adică de combatere a bolii de fond, a cauzei care a dus la apariția vărsăturilor.

7.3.1. PROKINETICE ANTIVOMITIVE *[Antiemetic prokinetics]*

~ **Metoclopramid** și **domperidon** au fost menționate mai sus → **7.2.6. Propulsive (prokinetice).**

7.3.2. ANTAGONIȘTI AI SEROTONINEI *[Serotonin antagonists]*

Agenții din această grupă se comportă ca antagoniști selectivi ai receptorilor serotoninergici (receptorii 5-HT_3). *Indicațiile* lor sunt restrânse la vărsăturile produse de medicația citostatică, de terapia prin iradiere și la vărsăturile postoperatorii.

~ **Ondansetron (Osetron®, Emeset®)** se găsește sub formă de comprimate filmate și fiole pentru inj. i.v.. Se administrează imediat înaintea citostaticului emetizant dar se poate da și în zilele următoare pentru prevenirea vărsăturilor tardive.

~ **Granisetron (Setrogen®)** se livrează sub formă de comprimate și soluție pentru PEV.

7.3.3. ANTIEMETICE CU ALTE MECANISME DE ACȚIUNE *[Other antiemetics]*

~ **Proclorperazină** (**Emetiral®**) face parte de fapt din grupa neurolepticelor cu structură fenotiazinică [→ cap. 22, § 22.1.1. MEDICAMENTE ANTIPSIHOTICE]. Pe lângă efectul antivomitiv și împotriva răului de mișcare, are acțiune de liniștire a persoanelor agitate, de diminuare a stărilor de tensiune psihică și anxietate, de stabilizare a echilibrului emoțional. *Contraindicat* sub vârsta de 6 ani. Administrare per os și în supozitoare.

7.3.4. SUPLIMENTE ALIMENTARE CU ACȚIUNE ANTIEMETICĂ *[Food supplements with antiemetic property]*

~ **CancerEx AHCC** – capsule conținând extracte naturale din ciupercile japoneze shiitake. *Ind.*: greață și vărsături produse de medicația citostatică utilizată în tratamentul cancerelor, de hepatita virală tip B și tip C, de SIDA.

7.3.5. ANTIEMETICE UTILIZATE ÎN CURSUL SARCINII *[Antiemetics in pregnancy].*

ATENȚIE, NU toate sunt acceptate în mod unanim de către obstetricieni!

~ Diclectin = doxilamină + vit.B6
~ Prometazină (Fenergan, Romergan)
~ Proclorperazină (Stemetil)
~ Metoclopramidă (Reglan)
~ Difenhydramină (Benadryl)
~ Meclizină (Antrizină)
~ Ondansetron (Zofran)
~ Piridoxină (vit.B6)
~ Cyclizină (Valoid, un antihistaminic)
~ Domperidon (Motilium®)
~ Magne B6
~ Antiemetil (pe bază de ghimbir)
~ Emetex (pe bază de ghimbir)

7.4. LAXATIVE *[Laxatives]* [Cod ATC: A 06]

Sunt substanțe care provoacă eliminarea unuia sau mai multor scaune de consistență aproape normală, fie prin creșterea tranzitului intestinal, fie prin lubrefiere și emulsionare. Se vor deosebi de purgative, care au o acțiune mai intensă, uneori drastică, provocând eliminarea de scaune moi sau chiar apoase.

Laxativele au două proprietăți comune: nu se metabolizează în tractul gastrointestinal și nu se absorb din intestin, eliminându-se ca atare odată cu scaunul. Clasificarea lor se face după mecanismul de acțiune. Există [→ Tabelul 7.2]:

Tabelul 7.2. Clasificarea laxativelor

Grupa	D.C.I.	Denumiri comerciale	Observații
Laxative lubrefiante	Ulei de parafină		
Laxative de contact	Bisacodil	Bisacodil; Dulcolax®; Stadalax® (toate sub formă de drajeuri gastrorezistente)	
	Senna		Preparat din frunzele de *Cassia acutifolia* conținând glicozizi antrachinonici
	Picosulfat de sodiu	Dulcopic® (sol.orală)	*Ctrind.* sub vârsta 12 ani
Laxative de volum	Semințe de Psylla (Ispaghula)	Plantaben® (plicuri cu pulbere efervescentă)	Preparate din semințe uscate de *Plantago ovata.*
Laxative osmotice	Lactuloză (dizaharid sintetic din levuloză [= fructoză] + galactoză)	Lactulose® (sirop); Duphalac® (sol. orală)	*Ctrind.* în intoleranța la galactoză sau la fructoză
	Macrogoli	Forlax® (plicuri cu pulbere ptr.sol.orală); Olopeg® (conc. ptr. sol. orală)	Sunt polietilenglicoli, obținuți prin condensarea oxidului de etilen și apei
	Combinații conținând macrogoli	Endofalk® (pulbere ptr. sol. orală)	Sunt indicate numai ptr. curățirea colonului înainte de explorări (colonoscopie, irigografie) sau înainte de intervenție chirurgicală pe colon.
		Fortrans® (pulbere ptr.soluție orală)	
Diverse combinații	Caslax	Extract uscat de Frangula + extr.uscat de Rheum + extr. uscat de Cichorium + extr. uscat de Liquiritia (compr.)	
Preparate pentru administrare intrarectală	Supozitoare cu glicerină	Există două feluri: supozitoare cu glicerină ptr. adulți și supozitoare cu glicerină ptr.copii	
	Dulcolax® supozitoare [→ v.mai sus bisacodil]		

Laxative lubrefiante, care acționează prin efect emolient (de înmuiere) asupra scaunului și lubrefiere a mucoasei intestinale: uleiul de parafină.

Laxative de contact, care intensifică peristaltismul intestinal prin iritarea mucoasei. Au un rol important în acest mecanism glicozizii antrachinonici care se găsesc în frunzele și fructele de Senna, dar există și preparate de sinteză: bisacodil, picosulfat de sodiu.

Laxative de volum, care sunt polizaharide hidrofile, având proprietatea de a se imbiba cu apă și mărind astfel volumul conținutului intestinal. În plus, micșorează și consistența bolului fecal: semințele de Psylla.

Laxative osmotice, care crescând presiunea osmotică din lumenul intestinal, atrag apă în interiorul acestuia și îi fac conținutul mai fluid. Din această grupă fac parte:

~ **Lactuloza** = dizaharid sintetic alcătuit dintr-o moleculă de levuloză (= fructoză) + una de galactoză. [***ATENȚIE***, a se deosebi de lactoză (dizaharidul natural din lapte) care este formată dintr-o moleculă de glucoză + una de galactoză]. Lactuloza este neabsorbabilă, spre deosebire de ambele componente ale lactozei.

~ **Macrogolii**: sunt polietilenglicoli, de fapt polimeri obținuți prin condensarea oxidului de etilen cu apa. Neabsorbabili și inerți chimic

~ **Preparate pentru administrare pe cale rectală:** geluri, supozitoare.

Indicațiile laxativelor în general: constipația cronică de cauză funcțională (constipația habituală) sau cea determinată de imobilizare prelungită la pat; pregătirea pentru examene radiologice sau endoscopice ale tubului digestiv (ex.: colonoscopia); pregătire preoperatorie în intervențiile pe tubul digestiv sau alte operații. Uleiul de parafină este indicat în mod special când trebuie evitate eforturile de defecare: hemoroizi, infarct miocardic, stări postoperatorii. Lactuloza se utilizează în encefalopatia porto-hepatică deoarece scade flora bacteriană producătoare de amoniac (creșterea amoniacului în sânge este responsabilă de fenomenele neuropsihice din coma hepatică).

Contraindicații: abdomenul acut incluzând apendicita acută (***MARE ATENȚIE***, în apendicita acută laxativele pot provoca perforație apendiculară!), ocluzia intestinală, peritonita sau dureri abdominale de cauză neprecizată; vărsături repetate; rectocolita ulcero-hemoragică. Lactuloza este contraindicată în galactozemie și în intoleranța la fructoză.

7.5. ANTIDIAREICE
[Antidiarrheals]

[Cod ATC: A 07]

Agenții terapeutici din această grupă acționează fie împotriva florei bacteriene patogene din tractul intestinal, fie inhibând peristaltismul intestinal crescut și limitând pierderile hidroelectrolitice care se produc prin diaree. Toate medicamentele din grupă se administrează pe cale orală.

7.5.1. MEDICAȚIA ANTIINFECȚIOASĂ A TUBULUI DIGESTIV
[Antiinfectious agents for gastrointestinal tract]

[Cod ATC: A 07 A]

Principalii germeni bacterieni care provoacă infecții digestive – fie sub formă de gastroenterită acută, fie sub formă de enterocolite acute sau trenante – aparțin familiei Enterobacteriacee: bacilul coli (*Escherichia coli*) diferite tulpini patogene (***ATENȚIE***, E.coli saprofit face parte din flora normală, saprofită a intestinului uman, îndeplinind chiar unele funcții utile organismului: ex.: sinteza de vitamina K endogenă!); bacilul proteus (diferite specii); *Salmonella* (diferite specii); *Shigella* (diferite specii); *Yersinia enterocolitica*. Din alte familii fac parte *Campylobacter foetus* și *Campylobacter jejuni*. Deosebit de rezistent la tratament este *Clostridium difficile* care produce o enterocolită mucomembranoasă postantibiotice și care NU este sensibil la medicația uzuală antidiareică ci numai la vancomicină pe cale orală și la fidaxomicină (Dificlir®).

7.5.1.1. Antibiotice și chimioterapice

Vom descrie aici numai medicamentele cu acțiune exclusiv asupra infecțiilor tractului digestiv. Celelalte antibiotice și chimioterapicele apar la capitolul 15 – PRODUSE ANTIINFECȚIOASE DE UZ SISTEMIC

Antibioticele și chimioterapicele indicate în infecțiile digestive au drept caracteristici spectrul antibacterian selectiv față de flora patogenă intestinală și absorbția din intestin foarte redusă sau nulă.

~ **Rifaximină (Normix®)** este un antibiotic înrudit cu rifamicina, neabsorbabil din intestin. *Ind.:* gastroenterite acute de etiologie bacteriană. *Farmacografie:* livrat sub formă de comprimate filmate.

~ **Fidaxomicină (Dificlir®** – compr. filmate) este un antibiotic bactericid care inhibă selectiv ARN-polimeraza din clostridii, fiind *indicat* în infecții digestive cu *Clostridium difficile*.

~ **Nifuroxazid (Ercefuryl®)** – derivat de nitrofuran, neabsorbabil din intestin, are aceleași indicații. *Se prezintă sub formă de* capsule.

~ **Furazolidon** este activ împotriva enterobacteriaceelor și a unor protozoare. Inconvenientul constă din *reacțiile adverse:* grețuri și vărsături. Comprimate.

~ **Clorchinaldol (Saprosan®)** are efect asupra enterococului, asupra unor levuri și protozoare. Drajeuri.

7.5.1.2. Microorganisme antidiareice

Acțiunea acestora se bazează pe fenomenul de competiție dintre diferitele categorii de germeni (saprofiți față de patogeni).

~ **Saccharomyces boulardi (Enterol®** – capsule și pulbere liofilizată de celule vii ptr.sol. orală) este un fungus cu acțiune față de unele specii bacteriene și unele levuri. *Ind.:* gastroenterite acute bacteriene, diaree postantibiotice. *R.adv.:* la persoane imunodeprimate, fungusul (care există sub formă de celule vii) poate deveni din agent terapeutic, un agent patogen, determinând o infecție micotică severă!

7.5.2. MEDICAȚIA ADSORBANTĂ *[Adsorbent agents]*

[Cod ATC: A 07 B]

Aceste medicamente au o bună dispersie a particulelor și acționează prin adsorbția (NU absorbția!) germenilor patogeni, a toxinelor bacteriene și a produșilor de degradare a substanțelor cu efecte toxice din intestin, toți aceștia urmând a fi eliminați prin scaun. De notat că adsorbantele intestinale NU sunt solubile în nici un mediu lichid.

~ **Cărbune medicinal** *(Carbo medicinalis,* **Norit®)** sub formă de pulbere și capsule este indicat în acumularea de gaze intestinale și meteorism abdominal.

~ **Diosmectita (Smecta®)** este o argilă adsorbantă sub formă de plicuri cu pulbere ptr. suspensie orală. Conținutul acestora se resuspendă în apă (NU este solubilă). *Ind.:* diaree de orice etiologie; sindromul de intestin iritabil.

7.5.3. INHIBITORII DE ENKEFALINAZĂ *[Enkephalinasis inhibitors]*

[Cod ATC: A 07 X]

Enkefalinaza este o enzimă care degradează enkefalinele. Acestea sunt neurotransmițătoare și au, la nivelul tubului digestiv, rol antisecretor stimulând absorbția apei și electroliților. În acest fel, enkefalinele reduc diareea și împiedică pierderile hidroelectrolitice importante care au loc în gastroenteritele și enterocolitele acute severe.

~ **Racecadotril (Hidrasec®)** este inhibitor de enkefalinază, antisecretor intestinal și antidiareic. Se prezintă ca pulbere ptr.soluție orală și capsule.

7.5.4. ANTIPROPULSIVE *[Antipropulsive agents]*

[Cod ATC: A 07 D]

Acționează prin scăderea peristaltismului intestinal (efect constipant).

~ **Loperamid (Imodium®)** este *indicat* în diarei cronice, rareori în cele acute (aici numai în caz de persistență a unei diarei intense, în pofida tratamentului). *Ctrind.:* în enterocolite cu scaune sanguinolente și la copii sub 6 ani (produce paralizie intestinală = ileus paralitic). Administrare orală.

7.5.5. EUBIOTICE

Eubioticele sunt suplimente alimentare care, folosind componente naturale, contribuie la echilibrul biologic al florei intestinale și la ameliorarea tranzitului intestinal. Din grupa lor fac parte:

Prebioticele, tipuri complexe de amidon, substanțe din fibrele vegetale sau zaharuri din alimente, care toate ajută intestinul să ofere condiții bune de viață pentru bacteriile „bune". Menționăm dintre ele oligozaharidele tip inulină.

Probioticele sunt microorganisme vii care ajută la refacerea microflorei intestinale saprofite și la reechilibrarea tranzitului intestinal fiziologic. Aceste microorganisme se află în mod natural în flora intestinală sănătoasă, dar numărul lor poate să fie afectat de anumiți factori externi cum ar fi consumul de antibiotice, stresul, dietele dezechilibrate, consumul de alimente contaminate sau schimbarea mediului din timpul călătoriilor.

În categoria probiotice se încadrează următoarele produse:

~ **Lactobacilus acidophilus LA-5®** care menține echilibrul biologic necesar menținerii stării de sănătate a intestinului și

~ **Bifidobacterium BB-12®** care reface flora intestinală dezechilibrată în urma consumului de antibiotic și combate constipația.

~ Produsul **Eubiotic® Sinbio**, sub formă de capsule, conține atât prebiotice cât și probiotice (reprezentate prin cele două specii bacteriene menționate), fiind deci un sinbiotic. Este indicat în constipația cronică habituală (fără vreo cauză organică), având o acțiune naturală, fiziologică, precum și în cazuri de balonare și flatulență.

~ Pentru copiii peste 6 luni există produsul probiotic original **Eubiotic Baby®**.

7.5.6. STRATEGIA TERAPEUTICĂ ÎN GASTROENTERITELE ACUTE GRAVE

Prin diareea intensă, vărsăturile frecvente și febra uneori ridicată, bolnavul suferă în scurt timp pierderi importante de apă, bicarbonați și săruri minerale, rezultând o deshidratare care îi poate pune viața în pericol. În cazurile grave, intoleranța gastrică NU permite rehidratarea și realimentarea pe cale orală din cauza vărsăturilor repetate. În

această situație, în primele 12-24 de ore se recurge la perfuzie endovenoasă cu soluții rehidratante, încălzite la temperatura corpului.: SG 5 % + 10 % + sol. NaCl 0,9 % (sau o soluție de NaCl hipertonă [5,85 %] care se diluează în SG) + sol. bicarbonat de Na hipertonă (8,4 %) care se diluează în SG + (dar numai dacă diureza bolnavului este prezentă) clorură de K hipertonă [7,45 %] care se diluează în SG. Toate aceste soluții pot fi înlocuite cu soluția Ringer sau Ringer-lactat. Cantitățile necesare se calculează ținând seama de căile pe care s-au produs pierderile hidroelectrolitice dar mai ales de datele furnizate de ionograma serică și de probele pentru echilibrul acido-bazic, investigații care reflectă concentrația electroliților din plasmă și echilibrul acido-bazic.

La nevoie, perfuzia endovenoasă poate fi prelungită până la 48 de ore. Urmează realimentarea progresivă pe cale orală: ceaiuri foarte slab îndulcite, zeamă de supă de zarzavat strecurată, pâine albă prăjită, paste făinoase fierte, orez fiert în supă, apoi treptat brânză de vaci dietetică, pulpă de măr copt în aragaz.Tratamentul etiologic este reprezentat printr-un antibiotic sau chimioterapic pe cale orală, ales conform coproculturii cu antibiograma sau cu profilul epidemiologic al regiunii. Câteodată poate fi necesară asocierea cu un antibiotic parenteral; tratamentul simptomatic include – din momentul când dispare intoleranța gastrică – Smecta și racecadotril.

7.6. ANTIINFLAMATOARE INTESTINALE
[Intestinal antiinflammatory drugs] [Cod ATC: A 07 E]

În această grupă intră medicamente utilizate pentru combaterea unor boli inflamatorii cronice, fără etiologie infecțioasă, ale jejuno-ileonului și colonului. NU este vorba, prin urmare, despre enterocolite acute de etiologie alimentară, bacteriană, virotică sau parazitară (unde este indicat un tratament etiologic și antidiareic), ci de boli cu substrat imunoalergic care se manifestă prin procese inflamatorii locale persistente și recidivante, cu infiltrarea mucoasei și modificări ale tranzitului intestinal și ale scaunelor. De notat că agenții terapeutici folosiți în aceste afecțiuni au o absorbție intestinală redusă sau chiar nulă, permițând astfel exercitarea activității pe toată lungimea tractului jejuno-ileal și a colonului. Dintre antinflamatoarele intestinale, unele aparțin clasei corticosteroizilor, altele sunt derivați ai acidului aminosalicilic.

~ **Budesonid** (**Budenofalk®**) este un glucocorticoid cu acțiune locală asupra mucoasei intestinale. Livrat sub formă de capsule, granule gastrorezistente (pentru a fi eliberat numai în intestin) și spumă rectală, este *indicat* în boala Crohn și în unele colite cronice.

~ **Sulfasalazină** (**Salazopyrin®** – comprimate filmate gastrorezistente) este un derivat al acidului aminosalicilic (acidul 5-aminosalicilic = mesalazina), pe

care îl eliberează în colon. *Farmacoterapie.* Este *indicat* în boala Crohn, rectocolita ulcerohemoragică, colite cronice și în unele boli reumatismale (poliartrita reumatoidă, spondilita anchilozantă). Produce *reacții adverse* mergând până la trombocitopenie, leucopenie, efecte toxice asupra ficatului și pancreasului.

~ **Mesalazină** (acid 5-aminosalicilic, **Salofalk®**). Se prezintă în forme variate pentru administrare orală și locală: drajeuri enterosolubile, supozitoare, suspensie rectală, spumă rectală. Are aceleași *indicații* ca sulfasalazina. *Farmacotoxicologie:* poate produce reacții de hipersensibilitate și nefrită interstițială cronică ireversibilă.

~ Un produs din apicultură folosit ca antiinflamator intestinal este **Propolis** (**Miprosept®**), care se prezintă sub formă de extract moale și supozitoare. Administrarea este locală (intrarectal) după toaleta locală cu *indicații* în cazuri de afectare inflamatorie anorectală.

7.7. PRODUSE CONȚINÂND ENZIME DIGESTIVE
[Products containing digestive enzymes]

[Cod ATC: A 09]

Aceste preparate conțin principalele enzime care – în mod natural – participă la procesul de digestie. Proteinele sunt hidrolizate și scindate în fragmente de molecule mai mici de către pepsina din sucul gastric, apoi în elementele lor constitutive, aminoacizii, de către tripsină și chimotripsină care sunt proteaze și peptidaze pancreatice. Grăsimile (lipidele) neutre sunt hidrolizate și scindate în glicerină și acizi grași de către lipază, enzimă secretată de pancreasul exocrin. Glucidele cu moleculă mare (polimeri de glucoză, tip amidon) sunt hidrolizate și scindate inițial de către enzima numită amilază în molecule de dextrină, apoi în molecule de maltoză (dizaharid format din două molecule de glucoză) și în final în unitățile lor constitutive, care sunt molecule de glucoză,. Amilaza este conținută în cantitate mică în salivă și în cantități mari în sucul pancreatic. Diferitele preparate conțin enzimele menționate plus alte componente necesare digestiei. *Ind.:* insuficiență pancreatică exocrină (a secreției de enzime); tulburări dispeptice repetate; la bolnavi gastrectomizați; în tendința la meteorism abdominal repetat. Toate preparatele cu enzime digestive se administrează pe cale orală.

~ **Kreon®** (capsule gastrorezistente) conține pancreatină care include amilază, lipază și protease.

~ **Mezym forte®** (comprimate filmate) același conținut.

~ **Panzcebil**® conține enzime pancreatice, bilă de bou uscată și hemicelulază. [*ATENȚIE*, NU hemiceluloză; în biochimie, glucidele au terminația în «-ază» iar enzimele au cel mai adesea terminația în «– ază»]. Livrat sub formă de drajeuri gastrorezistente.

~ **Triferment**® (comprimate gastrorezistente) conține pancreatină, incluzând tripsină, lipază și amilază.

~ **Zymogen** Forte® (comprimate filmate gastrorezistente) conține o combinație de pepsină (enzimă secretată în stomac) + lipază, amilază, protează (toate trei secretate de pancreasul exocrin) + hemicelulază + extract de bilă de bou + dimeticon [este antiflatulent → § 7.2.3.] + vit.B_1 (tiamina).

7.8. MEDICAMENTE PENTRU AFECȚIUNI HEPATO-BILIARE
[Drugs to improve hepato-biliary function]

[Cod ATC: A 05]

7.8.1. TERAPIA CĂILOR BILIARE *[Medication of bile ducts]*

[Cod ATC: A 05 A]

7.8.1.1. Preparate cu acizi biliari și săruri biliare

Aceste medicamente au acțiune coleretică și colecistokinetică, adică intensifică drenajul bilei și motilitatea vezicii biliare. Ele favorizează absorbția lipidelor, a colesterolului și a vitaminelor liposolubile (vitaminele A, D, E, F, K).

~ **Acid ursodeoxicolic** (**Ursofalk**® – capsule și suspensie orală; **Ursochol**® – comprimate). Este *indicat* în diskinezii biliare hipotone, colecistită cronică, sindrom dispeptic prin scăderea fluxului biliar și – deoarece favorizează dizolvarea calculilor colesterolici necalcificați și care nu depășesc 10 mm în diametru –, în litiaza biliară cu calculi de colesterol care îndeplinesc aceste condiții.

~ **Acid dehidrocolic** (**Fiobilin**® – comprimate), *ind.* pentru creșterea drenajului biliar (după intervenții chirurgicale pe căile biliare) și la examenele radiologice cu mediu de contrast.

~ **Colebil**® (drajeuri), conține bilă de bou uscată (bogată în săruri biliare) + salicilat de sodiu + metenamină + ulei de mentă. *Ind.:* diskinezii biliare; stază biliară; inflamații nesupurative ale căilor biliare; colecistită cronică.

7.8.1.2. Preparate pe bază de terpene

Terpenele sunt uleiuri volatile cu acțiune coleretică și antispastică. *Ind.:* diskinezii biliare; colecistită; profilaxia și tratamentul litiazei biliare.

~ **Bilichol**® (capsule moi gastrorezistente) conținând mentol, pinen, borneol, cineol, camfen în ulei vegetal

~ **Rowachol**® (capsule și soluție în picături). Conține levomentol, menton, α-pinen, β-pinen, borneol, camfen, cineol.

7.8.2. MEDICAMENTE HEPATOPROTECTOARE
[Hepatoprotective agents]

[Cod ATC: A 05 C]

Au acțiune trofică și protectoare asupra celulei hepatice, intervin în sinteza unor proteine și scad amoniemia care tinde să crească în insuficiența hepatică.

7.8.2.1. Pe bază de arginină:

~ **Arginină-Sorbitol** (soluție perfuzabilă i.v). Conține aceste două substanțe (aminoacidul esențial arginină + polialcoolul sorbitol, derivat din glucoză și fructoză cu efect coleretic și laxativ) și este *indicat* în hepatita cronică, ictere grave și hiperamoniemie.

~ **Sargenor**® (soluție orală) conține aspartat de arginină livrat în fiole buvabile (efilate la ambele capete).

7.8.2.2. Pe bază de acid aspartic:

~ **Acid aspartic** (**Aspatofort**® – fiole ptr. i.v. lent și PEV), conținând acid aspartic și vitamina B_6 (piridoxină). *Ind.*: hepatită cronică, hiperamoniemie.

7.8.2.3. Pe bază de anumiți aminoacizi esențiali:

~ **Metionină** (comprimate), aminoacid esențial cu acțiune lipotropă și de stimulare a funcției antitoxice a hepatocitului.

7.8.2.4. Pe bază de silibină, care este un amestec de trei flavone cu acțiune de stabilizare a membranei hepatocitului.

~ **Silimarină**® (comprimate) *Ind.:* hepatită cronică; intoxicația cu ciuperca otrăvitoare *Amanita phalloides*, pentru combaterea necrozei hepatice pe care aceasta o produce.

7.8.2.5. Pe bază de fosfolipide esențiale

– **Essentiale forte**® – capsule conținând fosfolipide esențiale – care intră în structura membranelor celulare și au efect lipotrop – plus vitaminele B_1, B_2, B_6, B_{12}, PP și E. *Ind.:* hepatită cronică; ciroză hepatică; steatoză hepatică; colestază.

– **Farcovit B12®** – capsule moi conținând fosfolipide esențiale, acizi grași polinesaturați, acid orotic, vitamine din complexul B, extract de anghinare. Aceleași *indicații*.

7.8.2.6. Pe bază de vitamine:

~ **Vitamina B_{13} (acidul orotic)** în produsele **Vitamax®** (capsule tonice) și ~ **Magnerot®** (comprimate).

8. MEDICAȚIA BOLILOR DE NUTRIȚIE ȘI METABOLISM

[Drugs used in nutritional and metabolic disorders]

DEFINIȚII & EXPLICAȚII

Acizi grași esențiali = cei care NU pot fi sintetizați de către organism și trebuie preluați din alimente. Sunt acizi grași de tip omega-3, acizi grași polinesaturați cu lanț lung de atomi de carbon reprezentați prin: acidul linoleic ($C_{18}H_{22}O_2$) conținut în uleiul de pește și în uleiurile vegetale (spre ex. uleiul de floarea soarelui conține cca 60 % acid linoleic + 33 % acid oleic + 7 % acizi palmitic și stearic, ultimii doi fiind acizi organici grași saturați); acidul alfa linolenic ($C_{18}H_{30}O_2$) denumit și vitamina F; acidul eicosapentaenoic ($C_{20}H_{30}O_2$); acidul docosahexaenoic ($C_{22}H_{32}O_2$).

«à jeun» (lb.franceză) = pe nemâncate

Aminoacizi esențiali = aminoacizii pe care organismul NU îi poate sintetiza și deci trebuie să îi primească din afară (fie prin alimente, fie prin PEV) și care sunt: arginina, fenilalanina, izoleucina, histidina, leucina, lisina, metionina, treonina, triptofanul și valina.

Aminoacizi neesențiali = care pot fi sintetizați de organismul uman din alimentele primite: acetilcisteină, acid aspartic, acid glutamic, asparagină, cistină, glicocol, ornitină, prolină, taurină, tirozină.

Colesterol: HDL-cholesterol (high-density lipoprotein cholesterol) = fracțiunea din colesterol înglobată în complexe lipoproteice cu densitate ridicată; are acțiune antiaterogenă; *LDL-cholesterol (low-density lipoprotein cholesterol)* = fracțiunea din colesterol înglobată în complexe lipoproteice cu densitate scăzută; aceasta are acțiune aterogenă; *VLDL-cholesterol (very low density lipoprotein cholesterol)* = fracțiunea din colesterol înglobată în complexe lipoproteice cu densitate foarte scăzută.

Efectul yo-yo = ciclul pierderea-recâștigarea greutății = rezultatul numeroaselor diete neechilibrate urmate de revenirea la o alimentație nesănătoasă. Un astfel de ciclu poate varia de la pierderi și creșteri mici în greutate (5-10 kg)

până la schimbări foarte mari (mai mult de 50 kg pe ciclu!). În acest proces, persoana care ține dieta are inițial succes, scăpând de kilogramele în plus, însă nu reușește să se mențină și începe să se îngrașe din nou.

Factorii de coagulare = cei 13 factori, numerotați în nomenclatura internațională cu numere romane, de la I (fibrinogenul) până la XIII (factorul stabilizator al fibrinei) și care sunt activați când participă la diferitele faze ale procesului de coagulare [→ Cap.9 – MEDICAȚIA SÂNGELUI].

Feed-back = mecanism automat de reglare a unor funcții și constante din organism și care intervine în cazul abaterilor de la normal prin acțiune inversă, pentru a restabili astfel echilibrul și valorile normale față de care s-a produs abaterea.

Indice glicemic = raportul dintre creșterea glicemiei imediat după consumarea a 100 g dintr-un aliment și creșterea glicemiei imediat după consumarea a 100 g de glucoză pură, exprimat % (cu alte cuvinte capacitatea a 100 de grame dintr-un aliment de a crește glicemia imediat după consumarea lui). Exemple: *Indice glicemic foarte ridicat*: glucoza, zahărul, mierea, toate produsele zaharoase, strugurii. *Indice glicemic mediu*: produsele făinoase, cartofii, fructele acrișoare. *Indice glicemic mic*: fructele de pădure. *Indice glicemic 0*: zarzavaturile, carnea, preparatele de carne.

Insulină izofan = NPH (Neutral Protamine Hagedorn) – insuline = insulină cu durată de acțiune intermediară (în medie 16 ore) livrată sub formă de suspensie apoasă tamponată de insulină – zinc și protamină. În prezent înlocuită cu alte forme de insulină.

LCT = long-chain triglycerid (lb.engl.) = trigliceride (grăsimi neutre) care au în moleculă acizi grași cu un mare număr (peste 14) de atomi de carbon dispuși în lanțul lor alifatic (adică lanțul linear de atomi de carbon = C) și care aparțin tipului ω3. Aceștia sunt reprezentați prin acidul eicosapentaenoic (EPA, 20 de atomi de carbon) și acidul docosahexaenoic (DHA, 22 C). Neputând fi sintetizați de către organismul uman, se recomandă sursele alimentare de origine piscicolă respectiv somon, macrou, sardele, crustacee, moluște, calmar.

MCT = medium-chain triglycerid (lb.engl.) = trigliceride (grăsimi neutre) care au în moleculă acizi grași cu un număr mediu (6-12) de atomi de carbon dispuși în lanțul lor alifatic (lanțul linear de atomi de carbon = C). Aceștia sunt reprezentați prin: acidul caproic (= hexanoic, cu 6 C); acidul caprilic (= octanoic, cu 8 C); acidul capric (= decanoic, cu 10 C) și acidul lauric (= dodecanoic, cu 12 atomi de C).

Trombus (pl. trombi) = cheag de sânge aderent la peretele unui vas sanguin (arteră) și care prin dimensiuni mari și aderență solidă la endoteliul vascular poate deveni un adevărat «dop», blocând fluxul arterial spre organul

irigat. Acesta suferă leziuni grave prin lipsa aportului sanguin (ischemie), mergând până la necroză. Este mecanismul prin care se produc infarctul miocardic (cu blocarea unei ramuri din arterele coronare) și accidentul vascular cerebral (AVC) ischemic (prin blocarea unei artere cerebrale).

* * *

8.1. MEDICAȚIA ANTIOBEZITATE *[Antiobesity drugs]* [Cod ATC: A 08]

Obezitatea se definește ca un excedent ponderal prin creștere abundentă, patologică, a țesutului adipos. Creșterea se realizează prin depunere în surplus de grăsimi neutre în celulele acestui țesut. Stabilirea gradului de obezitate se face prin calcularea indicelui de masă corporală (IMC), (engl.: *BMI = body mass index*). Precizăm că valorile normale ale acestuia diferă în funcție de vârstă, deci NU sunt aplicabile la copii și adolescenți.

$$\text{IMC} = \frac{\text{Greutatea corporală (kg)}}{\text{Înălțimea (m}^2\text{)}}$$

Tabelul 8.1. Stabilirea gradului de obezitate în funcție de indicele de masă corporală la adulți

IMC normal la adult	IMC la supraponderali (persoane grase)	IMC în obezitatea de gradul I	IMC în obezitatea de gradul II	IMC în obezitatea de gradul III (obezitatea morbidă)
20-25	25-30	30-35	35-40	Peste 40

8.1.1. MEDICAMENTE ANTIOBEZITATE CU ACȚIUNE CENTRALĂ *[Centrally acting antiobesity drugs]*

Acestea sunt substanțe înrudite structural cu amfetamina și acționează prin reducerea apetitului:

~ **Amfepramona (Regenon®)** – capsule moi și capsule cu eliberare prelungită.

~ **Sibutramina (Reductil®)** – capsule. Este în plus și un inhibitor al recaptării noradrenalinei și serotoninei având efect antidepresiv. Din acest motiv prezintă *reacții adverse* importante, fapt pentru care i s-a suspendat autorizația de punere pe piață. *Ctrind.:* persoane cu afecțiuni psihice, cardiovasculare, renale, AVC, hipertiroidism, sub 18 ani și peste 65 de ani.

8.1.2. MEDICAMENTE ANTIOBEZITATE CU ACȚIUNE PERIFERICĂ *[Peripherally acting antiobesity drugs]*

Acestea acționează inhibând lipaza din sucurile digestive și deci absorbția lipidelor.

~ **Orlistat (Alli®** – capsule).

8.1.3. PRODUSE NATURISTE ÎN TRATAMENTUL OBEZITĂȚII

~ Din gama de produse **Visislim**, suplimentul alimentar **Visislim Light** conține două ingrediente: PinnoThin™, care suprimă senzația de foame și CLA care îmbunătățește metabolismul și accelerează topirea grăsimilor acumulate. Combate obezitatea și transformă grăsimile în țesut muscular.

~ **Ananas Extra Forte** (capsule) își exercită acțiunea de slăbire datorită bromelinei, substanță aflată în cea mai mare concentrație în tija plantei și care are proprietatea de a transforma grăsimile din corp în material energogen pentru activitatea musculară și de a le elimina din corp pe cale naturală.

~ **Extractul de frunze de măslin și coenzima Q10** (prezentate în același pachet) au ca acțiune scăderea greutății corporale excedentare, menținerea în limite normale a colesterolului, a trigliceridelor din plasmă și a presiunii arteriale și creșterea rezistenței antiinfecțioase și anticanceroase.

8.1.4. SINDROMUL METABOLIC *[Metabolic syndrome]*

NU este de fapt o stare patologică, ci o asociere de semne clinice și de laborator care constituie un semnal de alarmă pentru viitor, indicând posibilitatea apariției în timp a unei boli metabolice (obezitate, diabet zaharat, dislipidemii, ateromatoză și ateroscleroză etc.). Cel puțin trei din următoarele criterii susțin diagnosticul pozitiv de sindrom metabolic:

– Obezitate abdominală: circumferința abdominală la bărbați ≥ 102 cm; la femei ≥ 88 cm
– Tensiune arterială ≥ 130/80 mm Hg
– Trigliceride plasmatice ≥ 150 mg/dl (normal = 50-150 mg/dl)
– HDL-colesterol plasmatic la bărbați ≤ 40 mg/dl; la femei ≤ 50 mg/dl (normal = 40-60 mg/dl)
– Glicemie „à jeun" ≥ 110 mg/dl (normal = 70-110 mg/dl)

8.1.5. STRATEGIA TERAPEUTICĂ ÎN OBEZITATE

Tratamentul obezității este complex, iar medicamentele antiobezitate descrise mai sus sunt destul de rar utilizate, preferându-se inițierea tratamentului cu metode nefarmacologice și doar în anumite cazuri făcându-se apel la medicație.

Un rol important revine combaterii sedentarismului prin exerciții fizice care trebuie introduse treptat și adaptate posibilităților pacientului. Obligarea la eforturi a unei

persoane obeze fără a ține seama de aceste două condiții poate avea consecințe catastrofale.

Dieta în obezitate este hipocalorică, hipolipidică, hipoglucidică, hiposodată dar normoprotidică și cu minimum necesar de elemente minerale și de vitamine asigurat. Unii autori recomandă o zi pe săptămână cu alimentație exclusiv de cruditați (este o alimentație foarte bogată în fibre vegetale și foarte săracă în calorii).

Tratamentul medicamentos și produsele naturiste sunt cele menționate mai sus.

Tratamentul chirurgical vizează restricționarea gastrică prin una dintre următoarele metode: introducere de inele în stomac; introduceerea de baloane intragastrice; bandare verticală a stomacului; bandă gastrică ajustabilă (realizată pe cale laparoscopică); tehnica «Roux en Y by-pass» (procedeul chirurgical Roux cu derivație în Y) cu o mare porțiune a stomacului care NU mai primește alimente iar cealaltă porțiune este anastomozată la jejunul proximal.

8.2. MEDICAȚIA HIPOLIPEMIANTĂ *[Hypolipidemic agents]* [Cod ATC: C 10]

Medicamentele din această grupă acționează scăzând concentrația plasmatică a lipidelor (= lipidemia, lipemia) care a crescut în mod patologic în sânge. Valorile normale medii la adult, pentru cele mai importante fracțiuni lipidice din plasmă, sunt:

– trigliceride (grăsimi neutre) = 50-150 mg/dl
– colesterol total = 150-200 mg/dl = 3,8-5,5 mmol/l
– fracțiunea HDL-colesterol = 40-60 mg/dl (este fracțiunea antiaterogenă = colesterolul „bun")
– fracțiunea LDL-colesterol = 65-140 mg/dl (este fracțiunea aterogenă = colesterolul „rău").

Reamintim că lipidele, în limita valorilor normale, au roluri pozitive în economia organismului. Astfel, trigliceridele intră în compoziția țesutului adipos din hipoderm, asigurând o protecție mecanică și împotriva frigului. Colesterolul (compus organic monoalcoolic circulând legat de molecule proteice sub formă de chilomicroni) constituie structura de bază pentru sintetizarea unor compuși cu rol funcțional important:

– ergosterolul din tegumente, substanță din care organismul produce (sub acțiunea razelor ultraviolete) vitamina D3 endogenă;
– hormonii hidrocortizon (secretat de glanda corticosuprarenală) și testosteron (secretat de celulele interstițiale Leydig din testicul);
– acizii biliari, cu rol important în digestia intestinală a lipidelor;
– intră în structura membranelor celulare.

Creşterea lipidemiei se produce fie în contul grăsimilor neutre (trigliceridelor) din sânge, fie în contul colesterolului, fie prin creşterea ambelor. În toate cazurile, hiperlipidemia şi hipercolesterolemia reprezintă un mare risc prin formarea plăcilor de aterom pe peretele arterial (procesul de aterogeneză, de ateromatoză). O placă de aterom este formată din ţesut conjunctiv fibros pe care se formează depozite de trigliceride şi colesterol, impregnate cu săruri de calciu. Dimensiunile plăcilor de aterom sunt variabile dar pe arterele mari pot ajunge la peste 10 cm lungime. Prin apariţia acestor plăci, arterele afectate îşi pierd una dintre proprietăţile lor principale,- elasticitatea (înlocuită cu rigiditate, cel puţin parţială), realizând condiţia pentru hipertensiunea arterială şi chiar pentru o fisurare a peretelui arterial. O asemenea fisurare în circulaţia cerebrală determină un accident vascular cerebral (AVC, stroke) de tip hemoragic. În plus, placa de aterom reprezintă o condiţie favorizantă pentru producerea locală de trombi arteriali. În unele organe, asemenea trombi sau fragmente de trombi din vasele altor organe, transportate de torentul sanguin (= embolii) produc tulburări extrem de grave. De exemplu, într-o ramură din arterele coronare determină infarctul miocardic; într-o arteră cerebrală determină un accident vascular cerebral (AVC, stroke) ischemic. Reducerea lipemiei crescute şi a hipercolesterolemiei (în special a LDL- cholesterol) scade riscul apariţiei acestor afecţiuni.

NOTĂ. Dislipidemiile (abaterile de la valorile normale ale lipidelor) reprezintă unul dintre cei mai importanţi factori de risc în patologia cardiovasculară (favorizează apariţia infarctului miocardic). Din acest motiv, în majoritatea lucrărilor de profil, hipolipemiantele sunt codificate la medicaţia aparatului cardiovascular.

8.2.1. STATINE (INHIBITORI AI ENZIMEI HIDROXI-3-METIL –GLUTARIL COENZIMA A REDUCTAZA) *[Statins]*

[Cod ATC: C 10 AA]

Acţionează prin inhibarea enzimei HMG CoA – reductaza care participă la sinteza colesterolului în ficat. Prin această acţiune colesterolemia scade şi în special fracţiunea ei aterogenă, LDL-colesterolul („colesterolul rău"!). Cele mai frecvent utilizate statine:

~ **Simvastatin (Vasilip®, Zocor®)** – comprimate filmate. *Indicat* în special în hiperlipidemia şi hipercolesterolemia la bolnavii care poartă by-pass coronarian sau au suferit un AVC de tip ischemic. *Ctrind.*: insuficienţă hepatică, sarcină. Administrare în priză unică, seara.

~ **Lovastatin (Medostatin®)** – comprimate. Administrare în priză unică, la masa de seară.

~ **Atorvastatin** – comprimate filmate. Aceleaşi caracteristici.

8.2.2. FIBRAŢI *[Fibrates]*

[Cod ATC: C 10 AB]

Acţionează scăzând trigliceridele din plasmă şi mai puţin colesterolul, crescând fracţiunea lui antiaterogenă (= HDL – colesterol). *Ctrind.:* insuficienţă hepatică, sarcină. Exemple din această grupă:

~ **Bezafibrat** (comprimate). NU modifică LDL-colesterolul plasmatic. *Ind.*:hipertrigliceridemie. Se administrează la mese.

~ **Fenofibrat** (comprimate filmate). Scade concentraţia plasmatică a trigliceridelor, creşte HDL-colesterolul, NU modifică concentraţia LDL-colesterolului.

8.2.3. ACID NICOTINIC ŞI DERIVAŢI *[Niacine and derivtives]*

[Cod ATC: C 10 AD]

Acţionează inhibând eliberarea de acizi graşi din ţesutul adipos, scăzând trigliceridele din ser, scăzând sinteza hepatică a VLDL- şi a LDL-colesterolului şi crescând fracţiunea HDL- cholesterol. Menţionăm:

~ **Acid nicotinic** (în combinaţii) (**Pelzont®** – comprimate cu eliberare modificată) conţinând acid nicotinic + laropiprant (acesta este un antagonist al receptorilor prostaglandinici D_2.)

8.2.4. DERIVAŢI DE ACIZI GRAŞI TIP OMEGA-3 *[Derivatives of type ω-3 fatty acids]*

[Cod ATC: C 10 AX]

Din această categorie fac parte acidul eicosapentaenoic ($C_{20}H_{30}O_2$) şi acidul docosahexaenoic ($C_{22}H_{32}O_2$) care sunt acizi graşi esenţiali. Ei scad trigliceridemia (prin scăderea sintezei hepatice a trigliceridelor) şi VLDL-colesterolul plasmatic. *Ind.:* în asociere cu alte medicamente: hipertrigliceridemie, profilaxia secundară a infarctului miocardic. Exemplu:

~ **Acid omega 3 – Esteri etilici (Omacor®)** – capsule moi

8.3. MEDICAŢIA ANTIDIABETICĂ *[Antidiabetic agents]*

[Cod ATC: A 10]

Diabetul zaharat (D.Z.) este o boală metabolică de mare complexitate, având multiple cauze posibile (genetice, imunologice, infecţioase, alimentare, obezitatea), al cărei mecanism fundamental constă în deficitul de insulină fie cantitativ, fie prin incapacitatea de utilizare a ei la nivel celular. Caracteristica biochimică principală a bolii este hiperglicemia constantă (în absenţa tratamentului) însoţită de glicozurie. Se deosebesc două tipuri de D.Z.:

 # Diabetul zaharat tip 1, insulino-dependent, întâlnit de regulă la copii, adolescenţi, tineri şi care este determinat de absenţa secreţiei de insulină. Din acest motiv insulina este obligatorie în tratamentul tipului 1 de D.Z.

 # Diabetul zaharat tip 2, non-insulino-dependent, întâlnit de regulă la adulți peste 40 de ani, unde insulina NU poate fi utilizată în organism, deși secreția ei este normală deoarece intervine o disfuncție a receptorilor insulinici de pe membrana celulară. Din această cauză, în tratamentul D.Z. tip 2 se folosesc hipoglicemiante orale, insulina fiind indicată numai în coma diabetică.

8.3.1. INSULINE ȘI ANALOGI INSULINICI *[Insulin & insulinic analogs]*

[Cod ATC: A 10 A]

Insulina este un hormon cu structură polipeptidică, secretat de celulele β din coada pancreasului. Numele ei derivă de la insulele Langerhans, unde se află grupate aceste celule. Descoperită de savantul român Nicolae Paulescu (dar care NU a numit-o astfel), a fost după puțină vreme atribuită cercetătorilor canadieni Banting, Best și Mac Leod, dintre care doi au primit premiul Nobel și i-au dat denumirea actuală.

Acțiunea principală a insulinei este hipoglicemiantă, adică de scădere a glucozei circulante în sânge, acțiune realizată prin mecanism de feed-back. Căile prin care insulina scade glicemia sunt:

– favorizarea pătrunderii ei în celule – prin intermediul receptorilor insulinici situați pe membrana celulară – și stimularea metabolizării ei intracelulare;

– intensificarea glicogenogenezei hepatice, adică sintetizarea macromoleculelor de glicogen din ficat din numeroase molecule de glucoză. Glicogenul reprezintă un important depozit intrahepatic pentru glucide;

– scăderea glicogenolizei, adică a dezintegrării glicogenului în numeroase molecule de glucoză care sunt trimise în circulație.

Acțiuni antagoniste față de insulină au: glucagonul (hormon secretat de celulele α din insulele Langerhans), adrenalina (hormon secretat de medulara glandelor suprarenale) și toți derivații corticosteroizi (naturali, – adică cei secretați de corticosuprarenală precum și cei de sinteză). Toți aceștia sunt hormoni hiperglicemianți, opuși insulinei.

ATENȚIE, NU este corect spus „zahărul din sânge". Nici vorbă acolo de zahăr (= zaharoză), care este un dizaharid din alimentație cu formula moleculară $C_{12}H_{22}O_{11}$, față de glucoză, care este o hexoză (deci monozaharid) cu formula moleculară $C_6H_{12}O_6$.

Secreția insulinei se desfășoară după un mecanism de feed-back, întâlnit dealtfel la majoritatea secrețiilor endocrine. Creșterea glicemiei (spre exemplu imediat după un prânz) determină o secreție mai mare de insulină, care tinde să activeze metabolizarea ei și să normalizeze concentrația sanguină (glicemia normală = 70-110 mg/dl = 4,4 – 6,6 mmol/l). În situația inversă, de scădere a glicemiei, producția de insulină diminuă astfel încât să se mențină o

concentrație convenabilă a glucozei sanguine. Secreția fiziologică de insulină include două componente inegale: prima este insulina bazală, secretată aproape tot timpul și care deține un procent de 30-40 %; a doua este insulina prandială, emisă cu prilejul meselor, ocupând 60-70 %. De notat că la o glicemie de peste 180 mg/dl, „pragul renal" al glucozei este depășit și apare glicozuria (glucoză în urină, care în mod normal, pe nemâncate, NU trebuie să existe).

Diabetul zaharat este deci o afecțiune în care producția de insulină este scăzută sau NU poate fi utilizată de către celulele organismului, în ambele cazuri glicemia crescând la niveluri periculoase și putând apare o serie de tulburări metabolice: acidoză, cetoză, hiperosmolaritate a plasmei, deshidratare, colaps vascular.

În terapeutică se utilizează insuline bazale (cele cu acțiune intermediară și lentă) și insuline prandiale (cele cu acțiune rapidă). În produsele farmaceutice, concentrațiile diferitelor tipuri de insulină sunt standardizate la valoarea de 100 u.i./ml (cele mai multe). Injectarea insulinei se face fie cu seringi fin gradate (în unități și în diviziuni de ml) fie cu pen-uri. Acestea sunt dispozitive de injectare în formă de stilou, conținând un cartuș cu insulină, sunt prevăzute cu o rotiță pentru stabilirea dozei de injectat, o fereastră mică unde apare această doză și cu un cu ac fin pentru injecție s.c. Doza dorită se descarcă prin apăsarea unui buton.

Fig.8.1. Glucometru. Pe o bandeletă-test din hârtie de filtru se absoarbe o picătură de sânge de la pacient, apoi bandeleta este introdusă în fanta aparatului (situată în partea lui inferioară). Peste câteva secunde, la fereastra dispozitivului apare valoarea glicemiei.

Viitorul se pare că va fi al pompelor de insulină computerizate, care acționează în raport cu fluctuațiile glicemiei și realizează o terapie bazal-prandială cu infuzie continuă s.c. de insulină. Tot un viitor promițător se anunță pentru pancreasul artificial care este un dispozitiv de mărimea unei pudriere, unde se implantează celule pancreatice de la un donator și care se introduce în organism. El este realizat printr-un ansamblu de membrane biologice care au rolul unor filtre. Pentru început, medicii recoltează celule pancreatice din pancreasul unui donator aflat în moarte cerebrală. Acestea sunt apoi testate în laborator și transferate în interiorul dispozitivului, unde există o soluție extrasă din alge marine, care le protejează de atacul de respingere a celulelor sistemului imunitar. Pancreasul artificial este implantat între piele și mușchi și intră astfel în contact cu țesuturile organismului. Prin sistemul de membrane se vor face transferurile: glucoză din sânge către celulele pancreatice și invers, eliberarea insulinei în sânge.

NU pot exista forme de administrare orală a insulinei (având structură polipeptidică, ar fi imediat descompusă de sucul gastric!).

În prezent se folosesc următoarele categorii de insulină, realizate fie prin biotehnologie pe bază de insulină umană, fie prin procedee de semisinteză:

8.3.1.1. Insuline cu acțiune rapidă (Insuline Regular)

Sunt notate pe unele ambalaje cu litera **R** și aparțin insulinelor prandiale. Efectul lor – după administrarea s.c. – se caracterizează prin instalare rapidă (1/4 – 1 oră), atingerea în scurt timp (1-4 ore) a *peak*-ului (concentrația plasmatică de vârf) și acțiune de scurtă durată (6-8 ore). Din acest motiv orice insulină rapidă se administrează s.c. de 3 ori pe zi, cu 1/2 oră înaintea meselor principale. Administrarea i.v. se face numai în cazurile de comă diabetică care este de două feluri (acido-cetozică și hiperosmolară), având un efect imediat, foarte intens dar de durată mai scurtă. Din grupa insulinelor umane cu acțiune rapidă fac parte:

~ **Actrapid®** – sub formă de soluție injectabilă a 100 u.i./ml și pen-uri (dispozitive de injectare în formă de stilou, preumplute, conținând un cartuș cu insulină care se înlocuiește după consumare).

~ **Humulin® R (Regular)** – cu aceleași forme de prezentare.

8.3.1.2. Analogi ai insulinei cu acțiune rapidă

Au același efect ca insulinele prandiale. Dintre ele:

~ **Insulină lisprum (Humalog®)** – analog insulinic produs prin tehnologie de ADN recombinant din *Escherichia coli*, având aceleași proprietăți ca insulinele rapide. Se prezintă sub formă de soluție injectabilă a 100 u.i./ml și pen-uri pentru injecții;

~ **Insulină aspartum (Novorapid® Flexpen)** – analog al insulinei produs printr-o înlocuire cu introducerea de acid aspartic în molecula de insulină. Prezentare: soluție injectabilă a 100 u.i./ml și pen-uri.

De notat că singurele forme de insulină care pot fi administrate i.v. (în situația de urgență impusă de coma diabetică) sunt soluțiile de insulină cu acțiune rapidă și analogii insulinei cu acțiune rapidă (NU și suspensiile!). Toate celelalte tipuri și forme de prezentare ale insulinei se administrează NUMAI s.c.

8.3.1.3. Insuline cu acțiune intermediară și lentă

Sunt notate pe unele ambalaje cu litera **I** și aparțin insulinelor bazale. La acest tip de insulină, după administrarea s.c., instalarea activității începe la 1-2 ore, *peak*-ul plasmatic este la 4-6 ore și durata de acțiune se extinde la 10-16 ore. În cazul insulinelor cu acțiune intermediară, sunt necesare două injecții s.c. în 24 ore. NU este permisă introducerea i.v. a acestor forme de insulină. Exemple din această grupă:

~ **Humulin N** – suspensie injectabilă s.c. a 100 u.i./ml și pen-uri;

~ **Insulatard®** – suspensie injectabilă s.c. a 100 u.i./ml și pen-uri.

Există și analogi ai insulinei cu acțiune intermediară:

~ **Insulină lisprum (Humalog NPL** și **Liprolog Basal)** – suspensii injectabile a 100 u.i./ml și pen-uri.

8.3.1.4. Insuline cu acțiune prelungită (ultralentă)

Sunt notate pe unele ambalaje cu litera **U** și aparțin insulinelor bazale. Acțiunea lor începe la $1_{1/2}$ – 2 ore de la injectare, *peak*-ul este atins la 6-8 ore, durata activității este de 24 ore și chiar mai mult. Administrare s.c. o singură dată în 24 ore.

In ultimul timp se folosesc de preferință **analogi ai insulinelor cu acțiune prelungită:**

~ **Insulină glargină (Lantus®)** – soluție injectabilă a 100 u.i./ml și pen-uri (stilouri injectoare).

Fig.8.2. Dispozitiv «penfill» destinat administrării subcutane a insulinei. Pe figură se pot distinge componentele instrumentului.

~ **Insulină detemirum (Levemir® Flexpen)** – soluție injectabilă a 100 u.i./ml și pen-uri.

8.3.1.5. Insuline premixate și analogi cu debut rapid și acțiune prelungită

Aceste două categorii oferă cele mai mari avantaje în terapia insulinică. Sunt combinate, în același flacon, o insulină rapidă cu una având acțiune lentă dar de durată, astfel încât activitatea se instalează rapid dar durează până la 24 ore. Dintre aceste preparate:

~ **Humulin M3** – suspensie injectabilă a 100 u.i./ml și pen-uri;

~ **Novomix 30 Flexpen®** (este **insulină aspartum**); **Novomix 50 Penfill®**; **Novomix 70 Penfill®;** sunt suspensii injectabile a 100 u.i./ml în pen preumplut.

~ **Mixtard®10 Novolet** – suspensie injectabilă a 100 u.i./ml și pen-uri, conținând insulină rapidă 10 %. **Mixtard® 10 Penfill** = insulină rapidă 10 % + insulină lentă 90 %; **Mixtard® 20 Penfill** = insulină rapidă 20 % + insulină lentă 80 %; **Mixtard® 30 Penfill** = insulină rapidă 30 % + insulină lentă 70 % etc.

Din cauza riscului de supradozare a insulinei și de apariție a hipoglicemiei consecutive (care poate ajunge în cazurile grave la comă hipoglicemică), tratamentul cu oricare formă de insulină se face sub controlul permanent (monitorizarea) glicemiei. Astăzi această determinare poate fi efectuată de oricare pacient. Aparatul computerizat, numit glucometru, este aproximativ de forma și mărimea unui telefon celular. Se introduce o bandeletă absorbantă cu o picătură de sânge a bolnavului în aparat și acesta afișează în câteva secunde glicemia. O valoare deosebită are și dozarea hemoglobinei glicozilate din hematii (Hb A_{1c}), a cărei creștere este semnificativă pentru lipsă de activitate a insulinei (valoarea normală a Hb A_{1c} este 4,6-6,2 % din Hb totală). Determinarea glicozuriei (dozarea glucozei în urină) nu mai este necesară în cazul utilizării metodelor menționate.Numai în absența acestora are oarecare valoare, indicând creșterea glucozei din plasmă la peste 180 mg/dl.

8.3.1.6. Tehnica de administrare a insulinei

Injectarea insulinei se face strict subcutanat, pensându-se pielea între două degete, astfel încât să existe siguranța că acul nu pătrunde în mușchi. Se șterge locul de injectare cu o compresă sterilă, ușor înmuiată în puțin ser fiziologic steril. Regiunea poate fi aseptizată și cu alcool 70° dar atunci trebuie așteptat câtva timp până se usucă perfect, deoarece orice picătură de alcool inactivează insulina. Acul va avea o înclinare de cca 45° față de planul pielii. Zonele de injectare vor alterna de la o injecție la alta astfel: prima injectare în regiunea externă a

Tabelul 8.2. Clasificarea insulinelor și exemple de insuline cu unele caracteristici

Tipul de insulină	Originea insulinei	Denumiri comerciale	Aspectul soluției	Durata de acțiune după (injectarea s.c.)
Insuline prandiale (cu acțiune rapidă, insuline regular)	Insulină umană	Actrapid® Penfill Actrapid® Novolet	Soluție clară	4-6 ore
		Humulin®R (Regular)	Soluție clară	4-6 ore
Analogi ai insulinelor cu acțiune rapidă	Insulină lisprum;	Humalog®	Soluție clară	3-4 ore
	Insulină aspartum	Novorapid® Flexpen	Soluție clară	4-5 ore
Insuline bazale (cu acțiune intermediară sau lentă)	Insulină umană	Humulin N Insulatard®Novolet	Suspensii tulburi; trebuie agitate înainte de injectare	10-16 ore
		Insulatard®Penfill		10-16 ore
Analogi ai insulinelor cu acțiune prelungită	Insulină glargină	Lantus®	Soluție clară	În funcție de doză, acțiunea poate dura până la 24 ore
	Insulină detemir	Levemir®Flexpen; Levemir®Penfill	Soluție clară	
Insuline premixate: combinații, în același flacon, de insulină rapidă cu insulină lentă. Cifrele de lângă denumire indică procentul de insulină regular din amestec. Aceste insuline au debut rapid și durată de acțiune intermediară sau lungă	Insulină umană	Humulin M3	Suspensii tulburi, putând prezenta un depozit pe fundul flaconului. Înainte de injectare, flaconul trebuie bine agitat până când acest depozit dispare și suspensia devine omogenă.	16-24 de ore, durata fiind cu atât mai lungă cu cât în amestec există un procent mai ridicat de insulină lentă.
		Mixtard® 10 Penfill		
		Mixtard® 20 Penfill		
		Mixtard® 30 Penfill		
		Mixtard® 40 Penfill		
		Mixtard® 50 Penfill		
	Insulină lisprum	Humalog Mix 25®		
		Liprolog Mix 25®		
		Liprolog Mix 50®		
	Insulină aspartum	Novomix 30 Penfill®		
		Novomix 50 Penfill®		
		Novomix 70 Penfill®		

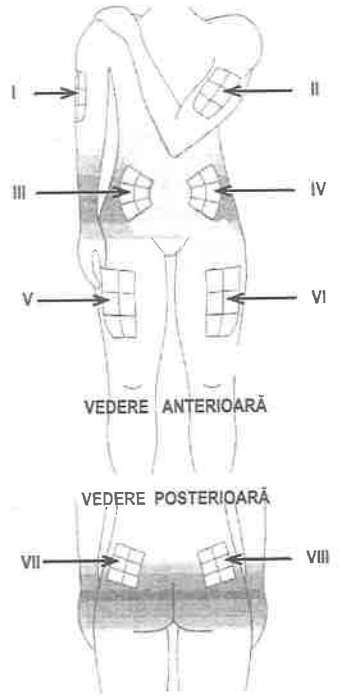


Fig.8.3. Zonele de elecție pentru injectarea s.c. a insulinei. Se va respecta succesiunea zonelor, conform numerelor romane, astfel încât să existe o perioadă de refacere a țesturilor la locul injecției: I = fața laterală a brațului drept; II = fața laterală a brațului stâng; III = peretele abdominal – flancul drept; IV = peretele abdominal – flancul stâng; V = fața anterolaterală, aproximativ la ½ coapsei drepte; VI = fața anterolaterală, aproximativ la ½ coapsei stângi; VII = regiunea fesieră stângă, cadranul supero-extern; VIII = regiunea fesieră dreaptă, cadranul supero-extern.

unui braț; a doua în regiunea externă a celuilalt braț; apoi într-o regiune externă a peretelui abdominal; urmează regiunea externă din partea opusă a peretelui abdominal; regiunea externă a unei coapse; regiunea externă a celeilalte coapse; o regiune fesieră (subcutanat, NU în mușchiul fesier!); cealaltă regiune fesieră (tot s.c.). Această alternare evită formarea unor noduli lipodistrofici care ar risca să apară după numeroasele injecții cu insulină pe care le face bolnavul. Perioadele de administrare a insulinei: pentru cele cu acțiunea rapidă: de trei ori pe zi, cu 1/2 oră înaintea meselor principale. Pentru cele cu acțiune intermediară: de două ori pe zi, cu 1/2 oră înaintea a două mese importante, dar intervalul

dintre injecții să fie de cca 12 ore. Pentru insulinele premixate: o injecție s.c. pe zi, cu 1/2 oră înaintea mesei de prânz. La stabilirea dozelor de insulină se ține seama de valorile glicemiei determinate de 3 ori pe zi cu glucometrul, pe nemâncate.

8.3.2. ANTIDIABETICE (HIPOGLICEMIANTE) ORALE

[Oral antidiabetics] [Cod ATC: A 10 B]

Antidiabeticele orale se utilizează în tratamentul diabetului zaharat tip 2, non-insulino-dependent, care de regulă este diabetul zaharat al adulților de peste 40 de ani. Ele sunt net *contraindicate* în diabetul zaharat tip 1, insulino-dependent, întâlnit la copii, adolescenți și tineri. În anumite situații (coma diabetică, diabet zaharat însoțind stări infecțioase grave, intervenții chirurgicale), hipoglicemiantele orale sunt contraindicate și înlocuite pentru o perioadă de timp cu insulină.

8.3.2.1. Sulfonamide antidiabetice

Sunt derivate de sulfonil-uree, indicate în diabetul zaharat tip 2, non-insulino-dependent. Ele acționează prin eliberarea insulinei existente în celulele β din insulele Langerhans și prin diminuarea glicogenolizei, mărind depozitele de glicogen hepatic. Dintre sulfamidele antidiabetice menționăm:

~ **Tolbutamida**, care este o sulfamidă antidiabetică și hipoglicemiantă, acționând prin stimularea secreției pancreatice de insulină și cu un efect de 8-10 ore. Administrare orală în 2-3 prize zilnice.*Ctrind.:* diabet zaharat juvenil, diabet în stadiul de acidocetoză, diabet la persoane cu febră, cu infecții, cu traumatisme; în sarcină, insuficiență hepatică, insuficiență tiroidiană. *R.adv.:* hipoglicemie; greață, epigastralgii, diaree, icter colestatic; anemie aplastică, leucopenie, trombocitopenie. Alte sulfonamide, tot derivate ureice:

~ **Glibenclamid**: administrare orală în 1-2 prize zilnice, cu 1-2 ore înainte de masă.

~ **Glipizid**: administrare orală în 1-2 prize zilnice, cu 15-20 de minute înainte de masă.

~ **Gliclazid**: administrare orală progresivă de la o zi la alta.

~ **Glimepirid**: administrare într-o singură priză pe zi.

8.3.2.2. Biguanide

Biguanidele acționează blocând absorbția intestinală a glucozei, scăzând neoglucogeneza (producerea de glucoză în organism din aminoacizi, printr-un anumit lanț de reacții metabolice), scăzând glicogenoliza (eliberarea de glucoză din glicogenul hepatic și muscular).

~ **Metformin (Meguan®)** este cea mai utilizată biguanidă. Se administrează oral, în 2-3 prize, în timpul sau după mese. Indicată în special în diabetul zaharat asociat cu obezitate. *Ctrind.:* sarcină; persoane vârstnice; insuficiență cardiacă, hepatică sau renală; acidoză metabolică, comă diabetică.

Există preparate farmaceutice în care se asociază metformin cu sulfamide antidiabetice sau metformin cu tiazolidindione.

8.3.2.3. Tiazolidindione (glitazone)

Aceste substanțe acționează scăzând rezistența (adică blocarea efectului) față de insulină în țesutul muscular, țesutul adipos și ficat. De regulă se asociază cu metformin.

~ **Rosiglitazon (Avandia** – comprimate filmate): administrare orală în 1-2 prize zilnice.

~ **Pioglitazon** (comprimate) administrare într-o singură priză zilnică.

8.3.2.4. Gliptine

Sunt substanțe care prin inhibarea anumitor enzime produc creșterea unor hormoni endogeni (incretine) cu efect hipoglicemiant. Acești hormoni (peptidul 1-glucagon-like și peptidul insulinotrop dependent de glucoză) activează secreția de insulină (care este hipoglicemiantă) și blochează secreția de glucagon (care este hiperglicemiant), realizând astfel scăderea glicemiei.

~ **Sitagliptin (Januvia®** – comprimate filmate). Administrare orală, o singură dată pe zi.

8.3.2.5. Glinide

Acestea stimulează secreția de insulină din celulele β ale insulelor Langerhans.

~ **Repaglinid (Novonorm®)** – comprimate; administrare orală cu 10-15 minute înaintea fiecărei mese principale. Se asociază adesea cu metformin.

8.3.3. STRATEGIA TERAPEUTICĂ ÎN DIABETUL ZAHARAT

Este diferită în funcție de tipul de D.Z., de vârsta pacientului, de unele stări fiziologice (diabetul zaharat gestațional), de complicațiile survenite, de eventuale comorbidități existente. În principiu:

 # ÎN DIABETUL ZAHARAT TIP 1 (INSULINO-DEPENDENT), alături de medicație sunt foarte importante o serie de măsuri igieno-dietetice.

~ Se recomandă exerciții fizice de intensitate moderată, care contribuie la metabolizarea unei cantități din glucoza excedentară.

~ Regimul alimentar va fi normocaloric, normoprotidic, hipolipidic și normoglucidic (!). NU este nici o greșeală, numai că dintre alimentele care conțin glucide se exclud

complet cele cu indice glicemic ridicat; sunt permise în cantități mici sau moderate (cu cântarul!) cele cu indice glicemic mediu, în cantități mai mari cele cu indice glicemic mic și în cantități practic nelimitate cele cu indice glicemic 0.

~ Insulina NU poate lipsi din tratament. Inițial se utilizează insulină cu acțiune rapidă, s.c., în 3 injecții, cu câte ½ de oră înaintea meselor principale. Treptat, se va ajunge la administrarea de insulină premixată injectată cu pen-ul, o singură dată pe zi cu ½ oră înaintea mesei de prânz. Controlul glicemiei trebuie făcut zilnic cu glucometrul, pe nemâncate și înainte de injectarea insulinei premixate.

~ Evoluția generală a bolii se urmărește clinic și prin dozarea periodică a hemoglobinei glicozilate (Hb A_{1c}).

 # ÎN DIABETUL ZAHARAT TIP 2 (NON-INSULINO-DEPENDENT), ca tratament se recomandă:

~ Exerciții fizice moderate, în special în cazurile cu obezitate, urmărindu-se consumul glucozei excedentare și scăderea în greutate.

~ Dietă în general hipocalorică, normoprotidică, hipolipidică, hipoglucidică. Iar pentru glucide se aplică restricțiile prezentate la tipul 1, în funcție de indicele glicemic.

~ Nefiind deficit de insulină, se administrează numai hipoglicemiante orale, dozajul stabilindu-se în funcție de glicemia determinată zilnic cu glucometrul.

~ Evoluția generală a bolii se urmărește clinic (***ATENȚIE***, se pot ivi numeroase complicații: vasculare, cardiace, oculare, neurologice) și prin investigații de laborator: în afara determinării glicemiei cu glucometrul, foarte importantă și fidelă este dozarea periodică a hemoglobinei glicozilate.

8.4. VITAMINE
[Vitamins]

[Cod ATC: A 11]

Clasificarea naturală a vitaminelor le imparte în două grupe: vitamine liposolubile și vitamine hidrosolubile. La acestea se adaugă factorii vitamin-like care – la fel ca vitaminele – au un important rol funcțional, acționând în cantități mici. Industria farmaceutică modernă a realizat ca unele din vitaminele liposolubile să fie disponibile și consumabile în forma hidrosolubilă. Din motive didactice vom păstra totuși clasificarea lor naturală → Tabelul 8.3.

Prezentăm, în rezumat, funcțiile vitaminelor în organism, principalele surse naturale de vitamine și farmacoterapia cu vitamine. ***ATENȚIE,*** vitaminele NU aduc aport caloric.

8.4.1. VITAMINE LIPOSOLUBILE *[Fat-soluble vitamins]*

 # Vitamina A (retinol, axeroftol) este vitamina antixeroftalmică; ea intră în compoziția rodopsinei (purpurul retinian) care se găsește în celulele cu

bastonaș din retină. Aceste celule sunt foarte sensibile la lumină, ele asigurând vederea crepusculară și nocturnă, fără a putea preciza detaliile și culorile (funcții ce revin celulelor cu conuri din retină). În plus asigură regenerarea țesuturilor epiteliale din piele și mucoase și stimulează procesul de creștere la copii. *Carența de vitamină (hipovitaminoza) A* duce la scăderea acuității vizuale nocturne, uscarea globului ocular (xeroftalmie), degenerescența corneei (keratomalacie), piele aspră și solzoasă (hiperkeratoză), încetinirea creșterii la copii. Carotenul (din morcovi și roșii) este provitamina A. *Excesul de vitamină (hipervitaminoza) A* determină crize de cefalee, alopecie, descuamarea pielii, unghii friabile, tentă portocalie a pielii (carotinodermie). *Surse naturale principale*: ficatul de porc, vită, pui. Iar prin prezența carotenului: morcovii, roșiile, caisele.

Prezentare: **Vitamina A** capsule moi a 50.000 u.i.; **Vitamina A Biofarm** soluție orală a 30.000 u.i./ml.

Farmacoterapie. Ind.: scăderea acuității vizuale la întuneric; unele dermatoze; infecții și inflamații ale mucoaselor; sindroame de malabsorbție; hepatită cronică; întârzierea creșterii la copii.

Vitaminele D_2 (ergocalciferol) și **D_3 (colecalciferol)** sunt vitamine antirahitice, cresc absorbția intestinală a calciului și stimulează fixarea lui în oase. Au un oarecare rol și în prevenirea cariilor dentare. De menționat că vitamina D_3 poate fi sintetizată în piele (producție endogenă din ergosterol) sub acțiunea razelor ultraviolete (din spectrul solar sau de la lampa cu cuarț). *Hipovitaminoza D* provoacă la copii rahitismul carențial iar la adulți osteoporoza și osteomalacia. *Hipervitaminoza D* produce hipercalcemie, calcificări renale, poliurie, polidipsie. *Surse naturale principale (în afară de cea endogenă)*: uleiul din ficat de pește (zis «untura de pește»), untul (o conține în cantitate mică!). *Prezentare*:

~ **Vigantol Oil®** (soluție orală a 20.000 u.i./ml colecalciferol)

~ **Vigantoletten®** (comprimate a 500 sau 1.000 u.i. colecalciferol).

Analogi ai vitaminei D:

~ **Alfacalcidol** sub formă de **Alpha D3®** (capsule moi a 0,25 sau 0,50 μg)

~ **Calcitriol** (metabolit activ al vitaminei D3) sub formă de **Rocaltrol®** (capsule moi a 0,25 μg).

Farmacoterapie. Ind.: profilaxia și tratamentul rahitismului carențial la copii; osteoporoză; osteomalacie; hipoparatiroidism; tbc cutanată.

~ **Dihidrotahisterol** (soluție orală în picături), este *indicat* în tetania rahitigenă, având acțiune de mobilizare a calciului din oase și slab efect antirahitic.

Tabelul 8.3. Clasificarea naturală a vitaminelor

Grupa	D.C.I.	Sinonime	Acțiunea principală (folosită ca denumire) și unele observații
Vitamine liposolubile	Vitamina A	Retinol; axeroftol	Vitamina antixeroftalmică. Este preparată industrial și în forma hidrosolubilă. Se dozează în u.i. 1 u.i. = 0,3 μg; 1 μg = 3,33 u.i.
	Vitamina D_2	Ergocalciferol	Vitamina antirahitică. Se dozează în unități internaționale 1 u.i. = 0,025 μg; 1 μg = 40 u.i.
	Vitamina D_3	Colecalciferol	
	Vitamina E	Tocoferol	Vitamina antioxidantă. Dozată în mg
	Vitamina F	Vitamina antidermatitică. Amestec de acizi grași esențiali polinesaturați *(PUFA = polyunsaturated fatty acids)*: acidul linoleic, acidul linolenic și acidul arahidonic	
	Vitamina K	Naftochinonă	Vitamina antihemoragică. Preparatul hidrosolubil se prezintă în fiole de Fitomenadion. Dozată în mg
Vitamine hidrosolubile (cuprind grupul de vitamine B plus vitamina C și vitamina P)	Vitamina B_1	Tiamină; aneurină	Vitamina antinevritică. Dozată în mg
	Vitamina B_2	Riboflavină; lactofavină	Dozată în mg
	Vitamina B_3 (vitamina PP)	Niacină; acid nicotinic; nicotinamidă;	Vitamina antipelagroasă (denumire veche). Dozată în mg
	Vitamina B_4	Adenina	Dozată în mg
	Vitamina B_5	Acid pantotenic	În mg
	Vitamina B_6	Piridoxină	În mg
	Vitamina B_8	Vitamina H; biotină	În mg
	Vitamina B_9	Acid folic	În mg
	Vitamina B_{10}	Acid paraaminobenzoic (PABA)	
	Vitamina B_{12}	Ciancobalamină	Vitamina antipernicioasă. Se dozează în μg (mcg)
	Vitamina B_{13}	Acid orotic	Vitamina hepatoprotectoare
	Vitamina B_{15}	Acid pangamic	
	Vitamina B_{17}	Casinovita; laetril; amigdalină	Vitamina anticanceroasă
	Vitamina C	Acid ascorbic	Vitamina antiscorbutică (denumire veche). Dozată în mg
	Vitamina P (clasificată la → bioflavonoide)		
Factori vitamin-like	Bioflavonoide	Rutin; rutosid; vitamina P	Vitamina capilarelor. Dozată în mg
	Carnitina	Levocarnitina	Derivat de aminoacid. Dozat în mg
	Colina		În mg

Vitamina E (tocoferol) este vitamina antioxidantă, are rol trofic și energizant pentru țesutul muscular precum și efect de consolidare a sarcinii. *Carența de vitamină E* poate duce la scăderea fertilității, avort spontan, tulburări neuromusculare, anemie. *Surse naturale principale:* fructele oleaginoase (nuci, alune, arahide), semințe de floarea-soarelui; legume verzi.

Prezentare: capsule moi a 100 mg și 400 mg.

Farmacoterapie. Ind.: distrofii musculare; unele dermatoze; sterilitate; iminență de avort; avorturi repetate.

Vitamina F (reprezentată prin **acizi grași polinesaturați** adică **acidul arahidonic, linoleic** și **linolenic,** care sunt acizi grași esențiali) este vitamina antidermatitică, având rol în troficitatea normală a tegumentului. *Carența* duce la apariția eczemei și a unor tulburări trofice cutanate. *Surse naturale principale:* acizii grași menționați din grăsimi de animale și de pește. Ulei de floarea soarelui (în special cel presat la rece), de porumb, de măsline, de nuci, de soia;

Farmacoterapie. Ind.: eczeme, ulcerații atone ale pielii.

Vitamina K (naftochinonă) este vitamina antihemoragică, dirijează sinteza protrombinei (factorul II al coagulării), a proconvertinei (factorul VII), a globulinei antihemofilice B (factorul IX) și a factorului Stuart-Prower (X). Există și o producție endogenă de vitamina K în colon, sub acțiunea florei bacteriene saprofite (în special *Escherichia coli* saprofit). *Carența de vitamină K* întâlnită la nou-născut (doar în primele zile, el deocamdată neavând flora bacteriană în colon care să o sintetizeze) produce boala hemoragică a NN. La adult, apare în sindroame de malabsorbție și în ictere obstructive, determinând fenomene hemoragice: epistaxis, gingivoragii, metroragii, hemoragii digestive, sângerări postoperatorii. *Surse naturale principale (în afară de cea endogenă)*: legume verzi, morcovi, porumb, roșii.

Prezentare: **Fitomenadion** fiole a 1 ml = 10 mg vitamina K_1 pentru injecții i.m. și i.v.

Farmacoterapie. Ind.: sindroame hemoragice prin deficit de protrombină; antidot în supradozarea anticoagulantelor cumarinice; boala hemoragică a NN prin deficit de protrombină și proconvertină.

8.4.2. VITAMINE HIDROSOLUBILE *[Water-soluble vitamins]*

Vitamina B_1 (tiamină, aneurină) este vitamina antinevritică, are rol în buna funcționare a miocardului, a sistemului nervos central și periferic. *Carența* apare în special în cazul consumului excesiv de dulciuri, de orez decorticat, de alcool, și în caz de surmenaj și de boli infecțioase. Carența determină

polineuropatie, ataxie, nistagmus, tulburări de ritm cardiac, constipație, anorexie, anxietate, astenie, confuzie mintală, depresie, diminuarea memoriei, gastrită, insuficiență hepatică, lipsă de coordonare motorie, nevralgii, scăderea imunității, scăderea tonusului muscular, tulburări ale vederii, tulburări psihice. *Surse naturale principale:* drojdie de bere uscată, soia, cerealele integrale conținând tărâțe de cereale («pâinea neagră»), arahide. carnea de porc, ficatul de vită, fructele în coajă lemnoasă și cartofii, anumite specii de pește (țiparul, tonul), orezul brun (nedecorticat), semințe de floarea-soarelui, nuci, alune, legume uscate (fasole, linte). ***ATENȚIE,*** se distruge la fierbere!

Prezentare:

~ **Vitamina B1** fiole a 100 mg/2 ml pentru injecții i.m. (***ATENȚIE***, NU și i.v.!); ~ **Benfogamma®** drajeuri a 50 mg benfotiamină

În toate combinațiile de vitamine din grupa B:

~ **Milgamma®** (draj.): benfotiamină + piridoxină

~ **Milamma N®** (fiole ptr. inj. i.m.): tiamină + piridoxină + ciancobalamină + lidocaină

~ **Vitamina B complex** (sirop): vit. B1 + B2 + B3 + B6 + pantenol

Farmacoterapie. Ind.: polineuropatii; nevralgii diverse; diabet zaharat; hepatite acute și cronice; etilism cronic; zona zoster.

Vitamina B_2 (riboflavina, lactoflavina) contribuie la troficitatea normală a pielii și în special a mucoaselor. *Carența* produce dermatită seboreică, inflamația buzelor (keilită), a limbii (glosită) precum și neuropatie periferică. *Surse naturale principale*: drojdie de bere uscată; germeni de grâu; gălbenuș de ou; lapte; brânzeturi; vegetale frunzoase; organe (ficat, rinichi); unele legume; ciuperci; migdale.

Prezentare: **Sicovit B2** fiole a 2 ml = 20 mg pentru injecții i.m.

Farmacoterapie. Ind.: stomatite; glosită; eczeme; alte dermatoze; keratite; conjunctivite; anemie microcitară prin deficit de glutation-reductază; methemoglobinemie congenitală.

Vitamina B_3 (vitamina PP, nicotinamida, niacina, acidul nicotinic) este vitamina antipelagroasă (de foarte mulți ani NU se mai semnalează cazuri de pelagră în țara noastră și nici în celelalte țări europene!). Inhibă eliberarea acizilor grași din țesutul adipos; scade sinteza LDL-colesterol și a VLDL-colesterol și crește sinteza HDL-colesterol, având deci rol antiaterogen. Mai intervine în metabolizarea proteinelor, reglarea TA, funcționarea normală a țesutului nervos. *Carența* determină anorexie, colici abdominale, diaree, dermatită fotosensibilă cu eritem și flictene; tulburări neuropsihice cu agitație, confuzie, chiar delir.

Surse naturale principale. În produse animale: ficat, inimă și rinichi; carne de pui sau curcan (piept); vânat; carne de vită; pește: ton, somon; lapte; ouă. De asemenea, ea se sintetizează din triptofan, pe care îl găsim în carne, lactate, ouă. *În fructe, legume, cereale:* alune, arahide, avocado; curmale; tomate; legume cu frunze verzi (salata, spanac, etc); broccoli; morcovi; cartofi dulci; sparanghel; nuci; cereale integrale. *Diverse:* drojdie de bere.

Prezentare. În combinații cu laropiprant (care este un antagonist al receptorilor prostaglandinici PGD_2) în produsele **Pelzont®**, **Tredaptive®**, **Trevaclyn®** – toate fiind comprimate cu eliberare modificată.

Farmacoterapie. Ind.: unele afecțiuni ale pielii și mucoaselor; dislipidemii; hipercolesterolemie; vasculopatii periferice și tulburări circulatorii; boala de iradiere.

 # Vitamina B_5 (acidul pantotenic) are rol în metabolizarea grăsimilor, troficitatea pielii, a unor mucoase și a părului; menține randamentul fizic. *Carența* determină cefalee, mialgii, stare depresivă, anorexie. *Surse naturale principale*: organe de vită; semințe de floarea soarelui; pește.

Prezentare: în asociațiile din **vitamina B complex** (sirop), **Pikovit®** (sirop), **Sana-Sol®** (sirop), **Supradyn®** (comprimate efervesc.), **Vitamax®** (capsule).

Farmacoterapie. Ind.: stomatite; glosită; unele dermatoze; hepatită cronică.

 # Vitamina B_6 (piridoxina) intervine în coordonarea nervoasă și troficitatea unor mucoase; în hematopoieză; împiedică creșterea LDL-colesterolului (care are efect aterogen). *Carența* produce neuropatie periferică, astenie, stomatită, glosită, anemie hipocromă microcitară; la nou-născuți și sugari mici determină convulsii și homocistinurie. *Surse naturale principale*: ficat de vită; germeni de grâu.

Prezentare: **Sicovit B6** (comprimate, fiole injectabile i.m. sau i.v.); în asociație cu alte vitamine din grupa B în produsele **Milgamma®** și **vitamina B complex**.

Farmacoterapie. Ind.: unele afecțiuni ale pielii și mucoaselor; stări depresive; anemii; boala de iradiere; nevrite; medicament de protecție la bolnavii tratați cu isoniazidă; alcoolism cronic; convulsii piridoxino-deficitare la sugari mici.

 # Vitamina B_8 (biotina) are rol în troficitatea pielii și fanerelor, menținerea nivelului normal al glicemiei și colesterolemiei, al tonusului muscular. *Carența* determină mialgii, hipotonie musculară, dermatită seboreică, păr friabil, glosită, anorexie, greață, vărsături, hipercolesterolemie. *Surse naturale principale*: cereale integrale; soia; ciuperci; organe de vită; gălbenuș de ou.

Prezentare: în asociațiile de vitamine din produsele **Supradyn®**, **Vitamax®**

 # Vitamina B_9 (acid folic) participă la sinteza proteinelor și la eritropoieză. *Carența* produce anemie megaloblastică, glosită, cheilită, diaree. *Surse naturale principale:* legume verzi; gălbenuș de ou; ficat de vită, porc, pui.

Prezentare: **Acifol®** (comprimate filmate a 5 mg).

Farmacoterapie. Ind.: anemie megaloblastică Biermer; anemii macrocitare; leucopenii; status postgastrectomie; sarcină.

 # Vitamina B_{10} (acidul paraaminobenzoic): regenerează și reîntinerește, este antiinfecțioasă, antioxidantă, combate ateroscleroza, protejează pielea de razele ultraviolete și joacă un rol important în pigmentarea pielii și a părului.

Carența duce la încărunțirea părului, oboseală, dureri de cap, depresie, depigmentare și la iritare.

Surse naturale principale: germeni de grâu, orez integral, tărâțe, iaurt, ouă, drojdie de bere, plante medicinale precum hameiul și semințele de susan.

Prezentare: **PABA** (paraaminobenzoic acid) capsule a 400 mg sau a 550 mg, livrate ca supliment alimentar de unele firme de medicamente.

 # Vitamina B_{12} (ciancobalamina) este vitamina antipernicioasă. Luată pe cale orală este absorbită în organism numai prin combinarea cu un factor intrinsec produs de mucoasa gastrică. Din acest motiv, în scop terapeutic se face numai injectabil i.m.(pentru ca să fie activă chiar în absența factorului intrinsec). Are rol în hematopoieză și în buna funcționare a sistemului nervos. *Carența* determină anemie megaloblastică (anemia pernicioasă Biermer), polineuropatie, glosită Hunter. *Surse naturale principale:* ficat; gălbenuș de ou; heringi. ***ATENȚIE***, NU există în produse vegetale!

Prezentare: fiole a 50 μg și a 1.000 μg pentru i.m.

Farmacoterapie. Ind.: polineuropatie; nevrite; nevralgie de trigemen; anemie megaloblastică Biermer; hepatită cronică și ciroză hepatică; bolnavi gastrectomizați.

 # Vitamina B_{13} (acidul orotic) este vitamina hepatoprotectoare. *Surse naturale principale*: iaurt, chefir și zer, în toate legumele rădăcinoase și în drojdia de bere. *Prezentare* în asociațiile din produsele:

~ **Vitamax®** (capsule tonice) cu lăptișor de matcă, ginseng, polen, toată gama de vitamine, 11 substanțe minerale, doi aminoacizi esențiali → Tabelul 8.4.

~ **Magnerot®** (comprimate) cu orotat de magneziu.

Farmacoterapie. Ind.: afecțiuni hepatice; scleroza multiplă.

Vitamina B_{15} (acid pangamic) intervine în procese metabolice și este antioxidantă. *Carența* poate produce tulburări cardiace, nervoase și endocrine. *Surse naturale principale:* orez brun; pâine integrală; drojdie de bere.

Farmacoterapie. Ind.: afecțiuni cardiace și coronariene; dermatite; eczeme.

Vitamina B_{17} (Casinovita B 17 – capsule). Are ca acțiuni întărirea sistemului imunitar, crește capacitatea de luptă împotriva celulelor canceroase, favorizează eliminarea toxinelor din organism, diminuă hipertensiunea arterială, diminuă volumul tumorilor maligne și al adenopatiilor de natură neoplazică, stopează căderea părului în tratamentul cu citostatice. Majoritatea acestor acțiuni se datorează radicalului cian (-C≡N) din molecula vitaminei. *Surse naturale*: sâmburi de migdale, de caise, de cireșe, de mere, de piersici, de nectarine, de prune; în fructe de pădure (mure, afine), în căpșuni, soc, semințe de in și de susan.

Farmacoterapie. Ind.: tratament adjuvant în diferite forme de neoplazii.

Vitamina C (acid ascorbic) este vitamina antiscorbutică (scorbutul ca boală NU se mai semnalează actualmente!). Vitamina C crește randamentul fizic și intelectual, mărește rezistența la infecții, întărește pereții vasculari, are efect antioxidant. *Carența* scade capacitatea la efort și imunitatea; pot apărea leziuni distrofice dentare și fenomene hemoragice: gingivoragii, peteșii bucale, hematoame subperiostale; anemie; hipotensiune arterială. *Surse naturale principale:* pătrunjel; măceș; fructe citrice; varză roșie. ***ATENȚIE***, este distrusă prin fierbere!

Prezentare: **Acid Ascorbic Arena** (fiole ptr. inj. i.m., i.v.; **Additiva vitamin C** (comprimate eferv.); **Sicovit C®** (compr. eferv., capsule cu eliberare prelungită).

Farmacoterapie. Ind.: infecții bacteriene sau virotice (profilactic în epidemii de boli respiratorii); anemii carențiale; osteoporoză; convalescență; astenie; sindroame hemoragice prin vasculopatii; ca antidot, folosit în doze foarte mari în intoxicații cu substanțe methemoglobinizante (anilină, nitrați, nitriți); sarcină; perioade de efort sporit fizic sau intelectual.

Vitamina P (rutosid) este vitamina rezistenței capilare, scăzându-le permeabilitatea. exagerată în cazuri patologice. Carența determină hemoragii capilare. *Surse naturale principale:* fructe citrice; vișine.

*Prezentare:***Rutinoscorbin®** comprimate filmate conținând rutosid + vitamina C.

Farmacoterapie. Ind.: hemoragii capilare retiniene, digestive, renale; varice; hemoroizi; hemoptizii.

8.4.3. FACTORI VITAMIN-LIKE (asemănători vitaminelor) *[Vitamin-like factors]*

~ **Carnitina (levocarnitina)** este o trimetilbetaină cu rol în oxidarea acizilor grași. *Carența* determină supraîncărcarea cu lipide a unor țesuturi, apar tulburări musculare, hepatice precum și o cardiomiopatie.

Farmacoterapie. Ind.: tratament de fond în infarctul miocardic, angină pectorală, insuficiență cardiacă cronică, insuficiență circulatorie periferică, stare de astenie persistentă; supliment energetic la sportivi.

~ **Colina** are rol în funcțiile membranei celulare și este un precursor în sinteza neurotransmițătorului acetilcolină, a fosfatidilcolinei și a trimetilglicinei (TMG). *Carența* poate determina steatoză hepatică sau necroză hemoragică a rinichiului.

Surse naturale principale: gălbenuș de ou; carne de vită.

Farmacoterapie. Ind.: tulburări hepatice; hepatite; glaucoma; ateroscleroză; boala Alzheimer; tulburări psihice de tip bipolar; alcoolism cronic.

8.4.4. STRATEGIA TERAPEUTICĂ ÎN RAHITISMUL CARENȚIAL VITAMINO-SENSIBIL

Combaterea rahitismului carențial, boală care amenință sugarul din al doilea trimestru de viață, iar pe prematuri chiar din primul trimestru, începe cu profilaxia acestei afecțiuni.

Profilaxia nespecifică: instituirea alimentației naturale (cu lapte matern) și la timpul cuvenit diversificarea alimentației. Scoaterea la aer a sugarului – în funcție de particularitățile lui individuale, de sezon, de climă, de condițiile meterologice – cât mai precoce. În sezonul cald, băi de aer și băi de soare cu protejarea capului și cu durată progresivă și limitată.

Profilaxia specifică: cu vitamina D3, pe cale orală, zilnic, începând de la vârsta de 2-4 săptămâni, până la 5 ani. Pauze se fac în lunile însorite de vară (cele al căror nume NU conține litera «R»: iunie, iulie, august). În situații excepționale profilaxia se poate face prin injecții i.m. cu vitamina D2 la 2,4,6,8,10, 12 luni. ***ATENȚIE***, aceasta NU este o metodă fiziologică!

Tratamentul curativ al rahitismului carențial florid (= cu semne clinice evidente) se face cu vitamina D injectabilă i.m. în mai multe administrări, însoțită de un preparat cu calciu pe cale orală.

Tabelul 8.4. Exemple de preparate farmaceutice din comerț conținând asociații de vitamine, săruri minerale, tonifiante și alți micronutrienți

Denumirea	Forma de prezentare	Vitaminele conținute	Alți micronutrienți și substanțe tonifiante
Elevit®	Comprimate	A, B1, B2, B3, B5, B6, B8, B9, B12, C, D3, E	Ca, Cu, Fe, I, Mg, Mn, Se, Zn
Pikovit®	Sirop	A, B1, B2, B6, B12, C, D3, E, acid pantotenic, nicotinamidă (vit.B3)	Oligofructoză
Sana-Sol®	Sirop	A, B1, B2, PP, C, D3, E, acid pantotenic	
Supradyn®	Comprimate efervescente	A, B1, B2, B6, B12, C, E, biotină, nicotinamidă, calciu pantotenat,	Ca, Cu, Fe, Mg, Mn, Mo
Vi-Sol Calcium®	Sirop	A, B1, B2, B3, B6, C, colecalciferol, dexpantenol	Gluconat de calciu, fosfolactat de calciu
Vitamax®	Capsule	A, B1, B2, B6, C, D3, E, nicotinamidă (vit.B3), pantotenat de calciu, biotină, acid folic, acid paraaminobenzoic (vit. B10), acid orotic (vit. B13)	Ca, Cu, F, Fe, I, K, Mg, Mn, P, Se, Zn; lăptișor de matcă, Ginseng, polen, ulei de germeni de grâu, fosfatide din soia, L-arginină, L-lisină, acid orotic

8.5. SUBSTANȚE MINERALE *[Minerals]*

[Cod ATC: A 12]

Rolul substanțelor minerale în organism este multiplu, ele fiind indispensabile bunei funcționări a organelor și aparatelor, chiar dacă unele sunt necesare în cantități foarte mici. Sursa de bază pentru procurarea de săruri minerale o reprezintă alimentele, care constituie și modul fiziologic de utilizare a lor. Elementele minerale la care aportul zilnic este de câteva grame aparțin categoriei de macrominerale (calciu, fosfor, sodiu, potasiu, clor). Elementele minerale al căror necesar zilnic este de ordinul miligramelor sau chiar al microgramelor sunt microminerale sau oligoelemente (fier, cupru, zinc, cobalt, iod, fluor, mangan, seleniu). Există situații – generate de cauze patologice – în care sursele alimentare fie că sunt inutilizabile (afecțiuni ale aparatului digestiv), fie că sunt insuficiente (în legătură cu vârsta, cu stări fiziologice deosebite, cu unele boli etc.). În aceste cazuri este necesară suplimentarea aportului de minerale cu preparate medicamentoase. ***ATENȚIE***, substanțele minerale NU aduc aport caloric.

8.5.1. MACROMINERALE *[Macrominerals]*

 # Calciul (Ca) este un element chimic cu caracter metalic, având următoarele roluri principale în organism:

– rol plastic (structural), intrând – sub formă de fosfat tricalcic – în compoziția țesutului osos și în compoziția dentinei;

– rol funcțional, prin componenta sa ionică din plasmă (Ca^{++}), menținând în limite normale excitabilitatea neuromusculară;

– rol în coagularea sângelui, mecanism în care are intervine în mod catalitic (în cantități extrem de mici), fiind desemnat de unii autori drept factorul IV al coagulării. De notat că în hipocalcemie NU există tulburări ale hemostazei;

– acțiune antiinflamatorie și desensibilizantă.

Deficitul de calciu produce osteoporoză, osteomalacie, pierderi dentare, spasmofilie sau chiar crize de tetanie (contracturi musculare involuntare).

Indicații ale calciterapiei: sarcină; alăptare; tetanie rahitigenă; spasmofilie; adjuvant în rahitism; osteoporoză; pentru consolidare după fracturi osoase; boala serului; reacții alergice de diferite tipuri.

Tabelul 8.5. Conținutul în calciu al diferitelor săruri utilizate în terapeutică

Sarea de calciu	Calciu elemental (mg la 1 g de sare)	mEq de calciu la 1 g de sare	mmol de calciu la 1 g de sare
Carbonat de calciu	400 mg	20 mEq	10 mmol
Clorură de calciu	270 mg	13,5 mEq	6,75 mmol
Fosfat de calciu	390 mg	19,5 mEq	9,75 mol
Glubionat de calciu	64 mg	3,2 mEq	1,6 mmol
Gluceptat de calciu	82 mg	4,1 mEq	2,05 mmol
Gluconat de calciu	90 mg	4,5 mEq	2,25 mmol
Lactat de calciu	130 mg	6,5 mEq	3,25 mmol

Exemple de ***preparate medicamentoase cu calciu*** (singur sau în diferite asociații) disponibile în farmacii:.

~ **Calciu lactic** – comprimate a 500 mg..

~ **Calciu D_3 forte** – compr. masticabile conținând carbonat de calciu + vit. D3.

~ **Calcium Sandoz + Vitamina C** – comprimate efervescente

~ **Calciu Sandoz Osteo** – comprimate masticabile conținând carbonat de calciu + vit.D3.

~ **Cal-C-Vita®**- comprimate efervescente conținând calciu, acid ascorbic, colecalciferol și vitamina B6.

~ **Cal-D-Vita®** – comprimate efervescente conținând carbonat de calciu + colecalciferol.

~ **Clorocalcin®** – flacon cu soluție orală în picături, conținând clorură de calciu.

~ **Gluconat de calciu** – fiole cu soluție 10 % pentru i.v. ***ATENȚE,*** de evitat calea i.m.: este foarte dureros, există risc de noduli sau chiar de apariție a unei supurații (flegmon fesier!).

~ **Vi-Sol Calcium®** – sirop conținând 8 vitamine,+ gluconat de calciu → Tabelul 8.4.

Magneziul (Mg), element chimic cu caracter metalic, are următoarele roluri:

– structural, intră în compoziția țesutului osos (dar în cantitate mult mai mică decât calciul!);
– prin componenta plasmatică ionizată (Mg^{++}) menține în limite normale excitabilitatea neuromusculară;
– are efect antispastic vasodilatator;
– activează peristaltismul intestinal și contracțiile veziculei biliare.

Indicații ale terapiei cu preparate conținând magneziu: crize convulsive repetate; spasmofilie; stări de anxietate; amorțeli în membre; palpitații.

Exemple de preparate medicamentoase cu magneziu:

~ **Magne B6®** – drajeuri și fiole buvabile (efilate la ambele capete), conținând lactat de magneziu + pidolat de magneziu + piridoxină.

~ **Magnerot®** – comprimate cu orotat de magneziu.

~ **Magnevit** – comprimate filmate conținând gluconat de magneziu și piridoxină.

Sodiul (natriu, Na) este un element chimic cu caracter metalic, având următoarele roluri:

– este principalul cation (Na^+) din lichidul extracelular (adică din lichidul interstițial + plasma + LCR), sub formă de clorură de sodiu și având rol în presiunea osmotică. Este prezent și în urină;
– participă la echilibrul acido-bazic;
– contribuie la depolarizarea membranelor realizând transmiterea influxului electric de-a lungul fibrelor nervoase și al celor musculare, prin schimbul temporar cu ionii de K^+ intracelulari.

Indicații ale terapiei cu preparate care conțin sodiu: stări de deshidratare acută de tip hipoton, prin pierderi hidroelectrolitice (diaree intensă, vărsături, transpirații profuze); pentru hidratarea în cursul chimioterapiei cu doze mari de citostatice; insuficiență corticosuprarenală.

Exemple de produse farmaceutice care conțin sodiu [pentru detalii → 8.7. SOLUȚII ȘI EMULSII PENTRU NUTRIȚIA (ALIMENTAȚIA) PARENTERALĂ ENDOVENOASĂ]:

~ **Soluție clorură de sodiu 0,9 %** (denumită curent „ser fiziologic"): soluție izotonă; pungi și flacoane pentru PEV și pentru dizolvarea sau diluarea altor medicamente injectabile.

~ **Soluție clorură de sodiu 5,85 %:** flacon cu concentrat (soluție molară, hipertonă), pentru administrare în PEV, după diluare.

~ **Soluție Hartmann:** flacoane conținând în soluție clorură de sodiu + clorură de calciu + clorură de potasiu + lactat de sodiu.

~ **Soluție Ringer:** flacoane conținând în soluție clorură de sodiu + clorură de potasiu + clorură de calciu, pentru PEV.

~ **Soluție Ringer lactat**: saci de PVC conținând aceleași componente ca soluția Ringer (dar în concentrații diferite) + lactat de sodiu, pentru PEV.

~ **Soluție de bicarbonat de sodiu ($NaHCO_3$) 8,4 %:** flacoane cu concentrat (soluție molară, hipertonă) pentru administrare în PEV, după diluare, în caz de acidoză.

~ **Săruri pentru rehidratare orală** [*oral rehydration salt = ORS*]: pliculețe care conțin, sub formă de pulbere, glucoză + clorură de sodiu + clorură de potasiu + bicarbonat de Na și care se dizolvă într-o anumită cantitate de apă, precizată pe ambalaj.

Reamintim că o sursă extrem de bogată în clorură de sodiu este sarea de bucătărie care – evident – nu poate fi administrată decât pe cale orală și în cantități limitate în situația când ar fi necesar un aport rapid de sodiu. Numai că, dizolvată în apă, are efect emetizant!

Potasiul (kaliu, K), element chimic cu caracter metalic, are următoarele roluri:

– este principalul cation (K^+) intracelular, fiind – din acest punct de vedere – antagonist al sodiului;
– participă la echilibrul acido-bazic;
– contribuie la depolarizarea membranelor realizând transmiterea influxului electric de-a lungul fibrelor nervoase și al celor musculare, prin schimbul temporar cu ionii de Na extracelulari;
– are rol în mecanismul contracției musculare;
– intervine în activitatea contractilă a miocardului;
– crește eliminarea de apă și sodiu.

Indicații ale terapiei cu preparate care conțin potasiu: pierderi masive de potasiu prin diaree, vărsături (în gastroenterite, toxiinfecții alimentare,

holeră),- dar ***ATENȚIE,*** în asemenea cazuri se administrează numai după reapariția diurezei; dezechilibre hidroelectrolitice prin diuretice de ansă care produc eliminarea excesivă de potasiu (furosemidul are un asemenea efect); cure de corticoterapie prelungită; unele aritmii cardiace; intoxicația cu digitalice; adjuvant în angina pectorală.

Exemple de produse care conțin potasiu

~ **Aspacardin**® – comprimate cu aspartat de potasiu + aspartat de magneziu.

~ **Sare fără sodiu** – pulbere orală.

~ **Soluție clorură de potasiu 7,45 %**: flacon cu concentrat (soluție molară, hipertonă), pentru administrare în PEV, după diluare.

~ **Săruri pentru rehidratare orală** *[ORS]* → v. mai sus.

 # Clorul (Cl), principalul anion din organism, se găsește în toate mediile lichide (plasmă, LCR, lichid interstițial, urină primară și cea finală), sub formă de clorură de sodiu și are ca roluri:

– reglarea presiunii osmotice (împreună cu sodiul);
– sinteza acidului clorhidric din sucul gastric;
– participă la metabolismul hidric și la circulația apei în organism.

Farmacoterapie: aceleași *indicații* cu ale sodiului.

Produse farmaceutice care conțin clor: toate soluțiile de clorură de sodiu, soluția de clorură de potasiu, soluția Ringer, sărurile pentru rehidratare orală.

Notă importantă *(în atenția asistenților medicali).* După cum am menționat mai sus, nici o soluție hipertonă NU se injectează direct i.v. ci numai după diluare prelabilă, de preferință în SG 5 %, unele și în sol.NaCl 0,9 %. Dacă sunt injectate nediluate, asemenea soluții produc leziuni iritative ale peretelui venos.

 # Fosforul (P) este un element cu caracter chimic nemetalic, având următoarele roluri:

– intră în compoziția oaselor și a dinților, combinat cu calciu sub formă de fosfat tricalcic;
– intră în compoziția nucleoproteinelor prin prezența sa în acizii nucleici, contribuind astfel la transmiterea informației genetice;
– prin compușii săi, acidul adenozin trifosforic (ATP) și creatinfosfații, acumulează energia rezultată din procesele biochimice care este apoi utilizată în contracțiile musculare;
– contribuie la sistemele tampon de menținere a schilibrului acido-bazic (fosfat monoacid de Na/ /fosfat diacid de Na).

Indicații ale preparatelor cu fosfor: astenie; convalescență; surmenaj fizic sau intelectual; perioada de consolidare a fracturilor; stări de depresie; întârziere psihomotorie în copilărie.

Exemple de preparate conținând fosfor (în diferite asociații care constituie produse tonice, revigorante):

~ **Elevit® Pronatal** – comprimate filmate conținând 12 vitamine, calciu, cupru, fier, fosfor, magneziu, mangan, zinc.

~ **Gerovital H_3®** – drajeuri și fiole ptr. i.m., conținând procaină, acid benzoic, clorură de potasiu și fosfat de sodiu.

~ **Ginsavit®** – capsule conținând extract de ginseng, 12 vitamine, calciu, cupru, fier, fosfor, magneziu, mangan, potasiu, zinc.

~ **Vitamax®** – capsule conținând lăptișor de matcă, ginseng, polen, aminoacizi, 12 vitamine, fier, fosfor, cupru, mangan, iod, fluor.

8.5.2. OLIGOELEMENTE (MICROELEMENTE MINERALE) *[Microminerals]*

 # Fluorul (F) este un element nemetalic din grupa halogenilor. Funcții:

– intră în compoziția dentinei și a smaltului dentar;
– contribuie la procesele de osteogeneză.

Farmacoterapie: preparatele cu fluor sunt *indicate* în profilaxia cariilor dentare; în osteoporoza primară și în cea secundară din curele prelungite cu corticosteroizi; în metastaze osoase însoțite de osteoliză (distrugerea țesutului osos).

Exemple de produse farmaceutice conținând fluor:

~ **Fluor Vigantoletten®** – comprimate conținând colecalciferol + fluorură de sodiu (destinat ptr.copii, profilactic).

~ **Vitamax®** – capsule cu numeroase vitamine, unii aminoacizi esențiali, săruri minerale printre care și fluor. [→Tabelul 8.4.]

~ **Addamel® N** – concentrat ptr.soluție perfuzabilă i.v., foarte bogat în oligoelemente printre care și fluorură de sodiu → § 8.7. SOLUȚII ȘI EMULSII PENTRU NUTRIȚIA (ALIMENTAȚIA) PARENTERALĂ ENDOVENOASĂ.

 # Iodul (I), element nemetalic din grupa halogenilor:

– intră ca un component de bază în structura hormonilor tiroidieni: triiodotironina (T3) și tetraiodotironina (T4 = tiroxina);
– în carența de iod survine hipotiroidismul; în regiunile unde solul și apa sunt sărace în iod, această afecțiune apărea în trecut sub forma de gușă endemică (foste «regiuni gușogene»).

Exemple de produse conținând iod:

~ **Sare iodată** din comerț, în pachete de sare de bucătărie.

~ **Iodură de potasiu** – comprimate. *Ind.*: profilaxia consecințelor care decurg în urma iradierii tiroidei cu iod radioactiv, eliberat în atmosferă în caz de accident nuclear.

~ Medii de contrast utilizate în radiologie și scintigrafie: **iodură de sodiu**, compuși cu iod radioactiv (I^{123}) tip **Datscan 74 MBg (Ioflupanum iod^{123})**. ***ATENȚIE***, este foarte alergizant; compușii cu iod administrați i.v. pot produce reacții intense și grave.

Fierul (Fe) – element metalic deosebit de important pentru organism:
– intră ca un component de bază în structura hemoglobinei: fiecare moleculă de Hb conține un atom de fier bivalent. În carența de fier se produce anemie hipocromă feriprivă;
– intră în compoziția mioglobinei și a unor fermenți celulari.

Exemple de produse farmaceutice conținând fier → **Preparate cu fier („Terapia marțială")** în cap.9 – MEDICAȚIA SÂNGELUI

Cuprul (Cu) – element metalic:
– are rol ajutător în hematopoieză;
– intră în compoziția unor enzime.

Exemple de preparate conținând cupru:

~ **Tot'hema®** – fiole buvabile conținând gluconat feros, gluconat de cupru și gluconat de mangan.

~ **Vitamax®** – capsule (cuprul este în asociere cu alte minerale si vitamine) → Tabelul 8.4.

~ **Addamel® N** – concentrat ptr.soluție perfuzabilă i.v. conținând numeroase oligoelemente sub formă de săruri, printre care clorură de cupru [→ § 8.7.].

Zincul (Zn) – element metalic:
– ajută creșterea organismului și maturizarea sa;
– intensifică acțiunea hipoglicemiantă a insulinei;
– întărește imunitatea organismului, făcându-l mai rezistent față de unele bacterii și virusuri;
– are efect antioxidant.

Exemplu de preparat cu zinc:
– **Addamel® N** – concentrat ptr. soluție perfuzabilă i.v. cu numeroase oligoelemente printre care clorură de zinc [→ § 8.7.]..

Seleniul (Se) – element cu caracter nemetalic:
– are acțiune antioxidantă, activând cinci izoenzime din grupa glutation-peroxidazelor;

– intensifică acțiunea insulinei, fiind un adjuvant prețios în tratamentul diabetului zaharat;
– crește radiosensibilitatea celulelor maligne canceroase.

Exemplu de preparate cu seleniu (în asociere cu alte oligoelemente):

~ **Vitamax®** – capsule [→ Tabelul 8.4.]

~ **Addamel® N** – concentrat ptr. soluție perfuzabilă i.v., cu numeroase oligoelemente printre care selenit de sodiu [→ § 8.7].

8.6. PRODUSE PENTRU NUTRIȚIA CLINICĂ ENTERALĂ
[Products for enteral nutrition]

Nutriția clinică enterală este metoda prin care substanțele nutritive (macro- și micronutrienții), în loc să fie primite de bolnavi sub forma naturală de alimente, sunt administrate (pe cale orală sau pe sondă nazogastrică direct în stomac) sub formă de soluții sau suspensii realizate sintetic și conținând principiile nutritive de bază. Aceste soluții se prezintă fie gata preparate sub forma lichidă, fie sub forma de pulberi care se resuspendă imediat înaintea folosirii. Ele au o compoziție bine stabilită, toate conținând obligatoriu, în diferite concentrații:
– nutrimente calorigene (macronutrienți): proteine (care furnizează 4,1 kcal/gram), lipide (9,2 kcal/gram) și glucide (4,1 kcal/gram);
– elemente macrominerale: sodiu, potasiu, clor, calciu, fosfor, magneziu;
– oligoelemente: fier, cupru, zinc, iod, seleniu, mangan;
– vitamine liposolubile și hidrosolubile: A, D, E, K, B_1, B_2, B_6, B_{12}, PP, acid pantotenic, acid folic, biotină;
– unele conțin arome de vanilie, căpșuni sau ciocolată.

Soluțiile sunt introduse fie pe cale orală (dacă bolnavul poate înghiți), fie prin sondă nazogastrică. Soluțiile și suspensiile destinate administrării orale au diferite arome și un gust plăcut, pentru a fi bine primite și tolerate. După necesitate, ele pot fi date reci, la temperatura camerei sau încălzite la 70°. Dacă bolnavul primește și alimente, soluțiile nutritive se administrează numai între mese sau după mese (ca o completare), niciodată înainte sau împreună cu mesele.

Indicații: cașexie de diferite cauze (tumori maligne, ciroză hepatică); stări postoperatorii (în chirurgia laparoscopică, după colecistectomie, gastrectomie, colectomie); arsuri peste 50 % din suprafața corporală; bolnavi imobilizați la pat prin fractură de șold sau de femur; insuficiență renală acută postoperatorie; infecții grave (septicemii); demență cu refuz total al alimentației normale; bolnavi internați în secțiile de ATI pentru diferite afecțiuni severe; persoane vârstnice cu internări repetate și stare de malnutriție.

Fig. 8.4. Flacon cu produsul Fresubin energy, indicat în nutriția clinică enterală.

Câteva exemple de **soluții și suspensii nutritive pentru administrare orală** (conțin și arome):

~ **Ensure**® – cutii cu pulbere resuspendabilă și măsură de plastic inclusă;

~ **Ensure Plus**® – cutii conținând soluție gata preparată cu aromă de vanilie (150 kcal/dl = 630 kJ/dl);

~ **Pediasure**® – cutii cu produs lichid cu aromă de vanilie, destinat copiilor 1-10 ani;

~ Soluțiile **Fresubin**® **Original Drink** (este normocalorică: 100 kcal/dl = 420 kJ/dl);

~ **Fresubin**® **Energy Drink** (cu valoare calorigenă ridicată: 150 kcal/dl = 630 kJ/dl);

~ **Fresubin**® **Energy Fibre Drink** (conține fibre de origine vegetală pentru stimularea tranzitului intestinal).

Soluții pentru administrare exclusiv **pe sondă nazo-gastrică**:

~ **Fresubin**® **Original** (e normocalorică);

~ **Fresubin**® **Original Fibre** (conține fibre de origine vegetală);

~ **Fresubin**® **Energy** (cu valoare calorigenă ridicată: 150 kcal/dl = 630 kJ/dl).

~ **Prosure**® – cutii cu pulbere pentru preparat suspensie orală cu aromă de vanilie, fără lactoză și fără gluten; măsură de plastic inclusă în cutie.

8.7. SOLUȚII ȘI EMULSII PENTRU NUTRIȚIA (ALIMENTAȚIA) PARENTERALĂ ENDOVENOASĂ

[Solutions & emulsions for parenteral nutrition]

[Cod ATC: B 05 AN]

Nutriția parenterală endovenoasă este o metodă prin care macro- și micronutrienții sunt administrați sub formă de soluții și emulsii la bolnavii la care calea orală nu poate fi utilizată sau la cei care necesită suplimentarea alimentației prin perfuzii endovenoase. Există deci:

nutriție parenterală endovenoasă totală, în care bolnavul (sau accidentatul) nu poate primi nimic pe cale orală și toate aporturile de nutrienți au loc prin perfuzie. [Un cunoscut om de stat contemporan, fiind într-o stare de comă prelungită după un accident vascular cerebral (AVC) foarte grav și recidivant, nemaiputându-se alimenta, a fost ținut în viață ani de zile cu nutriție parenterală endovenoasă totală];

nutriție parenterală endovenoasă parțială, care completează alimentația orală.

Indicațiile nutriției parenterale endovenoase:

– după intervenții operatorii ample, în special pe abdomen, tubul digestiv, ficat, pancreas;
– accidentați și traumatizați în stare de comă prelungită;
– arsuri ale feței;
– stenoze esofagiene;
– diarei prelungite, intense;
– encefalite, meningite, accidente vasculare cerebrale și alte afecțiuni cerebrale însoțite de comă;
– stări de denutriție, caşexie;
– oricare bolnav grav sau cronic care nu poate fi alimentat pe cale orală și nu prezintă contraindicații ale perfuziei endovenoase prelungite.

Orice nutriție parenterală endovenoasă totală trebuie să asigure aportul necesar zilnic al următoarelor componente:

 # Apa, care se calculează în funcție de vârstă, greutate corporală, pierderi de lichide pe diferite căi, introducerea altor produse i.v (sânge, plasmă, soluții medicamentoase), eventualul aport paralel de lichide pe cale orală. Cantitatea primită prin PEV trebuie să fie mai mică decât necesarul oral, situându-se pentru un adult la o medie de 30-40 ml/kgc/24 ore total lichide perfuzate.

 # Substanțe nutritive azotate sub formă de soluții de aminoacizi (din care, prin procese metabolice, se sintetizează proteinele proprii). Dintre aminoacizi

NU pot lipsi cei esențiali (adică cei pe care organismul NU îi poate sintetiza și deci trebuie să îi primească din afară, fie prin alimente, fie prin PEV [→ DEFINIȚII & EXPLICAȚII]). Exemple de soluții de aminoacizi:

~ **Aminomix 1 Novum®** și **Aminomix 2 Novum®** soluții perfuzabile conținând aminoacizi esențiali și neesențiali plus săruri minerale și glucoză, livrate în pungi bicamerale. Imediat înaintea administrării, conținutul celor două compartimente se amestecă, rezultând o soluție omogenă.

~ **Aminoplasmal E** și **Aminoplasmal Hepa** – flacoane cu sol.perfuzabilă i.v. de aminoacizi

~ **Aminoven®** în variantele 5 % și 10 % (flacoane). Conține în soluție aminoacizi esențiali și neesențiali.

~ **Aminoven® Infant 10 %** – flacoane pentru copii;

~ **Dipeptiven®** – flacoane cu concentrat ptr. sol. perfuzabilă i.v., conținând L-alanil-L-glutamină

~ **Nephrotect®** (flacoane) *indicat* ptr. NPEV în insuficiența renală.

Glucidele sunt administrate sub formă de soluții de glucoză 5 %, 10 %, 20 %, 33 %, sub denumirile sinonime: **Glucoză, Glucose, Dextrose, Glucosteril®**, în pungi, flacoane și fiole (soluția 33 %). Soluția 5% este izotonă și poate fi utilizată și pentru diluarea anumitor soluții hipertone. În cazurile când se administrează cantități mari de glucoză se impune asocierea cu doze corespunătoare de insulină cu acțiune rapidă (= insulină Regular).

Lipidele se administrează sub forma de emulsii foarte fine, special destinate introducerii i.v. Se știe că injectarea i.v. a substanțelor uleioase este cu desăvârșire interzisă, producând o embolie grăsoasă mortală. Emulsiile pentru PEV sunt astfel concepute, încât să NU existe riscul unei embolii grăsoase, fiecare emulsie având particule extrem de mici și ușor dispersabile într-o soluție apoasă (cum este plasma), realizând un sistem dispers coloidal bifazic de tip L /H (faza dispersată este lipofilă, faza dispersantă este hidrofilă). Au un conținut bogat în calorii. Exemple de emulsii lipidice utilizate în nutriția parenterală endovenoasă:

~ **Intralipid® 10 %** și **20 %** – flacoane cu emulsie ptr. PEV conținând ulei de soia purificat, glicerol și apă. Aport calorigen și de acizi grași esențiali.

~ **Lipofundin MCT/LCT® 20 %** – flacoane cu emulsie ptr. PEV cu ulei de soia și trigliceride cu lanț mediu (MCT) sau cu lanț lung (LCT).

~ **Omegaven®** – flacoane cu emulsie ptr. PEV conținând ulei de pește, fosfatide purificate din ou și glicerol.

~ **SMOFlipid®** – flacoane și pungi conținând emulsie ptr. PEV cu ulei de soia, trigliceride cu lanț mediu, ulei de măsline și ulei de pește.

~ **Kabiven® Peripheral**, pungi mari tricamerale pentru nutriție parenterală endovenoasă, conțin într-unul dintre compartimente, emulsie de Intralipid [→ v. mai jos]

Electroliții se administrează – în funcție de necesarul zilnic și de eventualele pierderi – sub formă de:

~ **Soluție de clorură de sodiu 0,9 %** (ser fiziologic, care este soluție izotonă) sau **soluție de clorură de sodiu 5,85 %** (este soluție molară și hipertonă care trebuie diluată!).

~ **Soluția de clorură de potasiu 7,45 %** (soluție molară și hipertonă; trebuie diluată).

~ **Soluția Ringer**, conținând la 1 litru: clorură de sodiu 8,6 g, clorură de calciu 0,5 g și clorură de potasiu 0,3 g.

~ **Soluția Ringer-lactat**, conținând la 1 litru: clorură de sodiu 6 g, clorură de calciu 0,5 g, clorură de potasiu 0,3 g și lactat de sodiu 3,20 g.

~ **Soluție de bicarbonat de sodiu 8,4 %:** flacoane cu soluție molară, hipertonă, pentru administrare în PEV, după diluare, ind. în stări de acidoză.

Oligoelementele sunt reprezentate prin produsul:

~ **Addamel®N** – flacoane cu concentrat ptr. sol. perfuzabilă i.v. conținând săruri ale următoarelor oligoelemente: crom, cupru, fier, mangan, molibden, seleniu, zinc plus iodură de potasiu, fluorură de sodiu, sorbitol, acid clorhidric.

Vitaminele au și ele posibilitatea unei administrări i.v. în bloc prin produsele:

~ **Cernevit®** – flacoane cu liofilizat ptr.sol.perfuzabilă sau inj. i.v., conținând compuși corespunzători vitaminelor A, B1, B2, B3, B5, B6, B8, B9, B12, C, D3, E.

~ **Vitalipid® Infant și Adult** – fiole cu concentrat ptr. emulsie perfuzabilă i.v., conținând compuși corespunzători vitaminelor A, D2, E, F.

Există și **formule combinate** în care apar toate componentele necesare unei nutriții parenterale endovenoase, astfel încât să nu mai fie necesare schimbări ale pungilor de perfuzie și nici calcule pentru fiecare produs în parte:

~ **Kabiven®** și **Kabiven® Peripheral**: pungi tricamerale, conținând: în compartimentul superior soluție de glucoză 11 %; în compartimentul al doilea soluție cu amestec de aminoacizi esențiali, aminoacizi neesențiali și electroliți; în al treilea compartiment, emulsie de intralipid. O pungă de 1440 ml furnizează un total de 1.000 kcal.

Fig. 8.5. Pungă tricameralĂ de Kabiven Peripheral, folosită în nutriția parenterală endovenoasă. Se observă cele trei compartimente separate, conținând: primul soluție de glucoză, al doilea emulsie lipidică, al treilea soluție de aminoacizi cu electroliți. Pentru amestecarea soluțiilor, în momentul utilizării septurile subțiri care separă compartimentele se rup cu ușurință prin comprimarea pungii. Din cele trei guri de acces capsulate («porte»), se folosesc numai cea din mijloc pentru adăugarea eventualilor aditivi și cea din dreapta pentru conectarea tubului de perfuzie, cea din stânga fiind abordată doar în cursul procesului de fabricație.

8.8. ANTIOXIDANȚI ȘI SUPLIMENTE ALIMENTARE
[Antioxidants and food supplements]

8.8.1. ANTIOXIDANȚI DIN SURSE NATURALE
[Antioxidants from natural sources]

Antioxidanții sunt substanțe care neutralizează radicalii liberi rezultați în urma proceselor metabolice din țesuturi. Acești radicali sunt câteodată reponsabili pentru apariția unor boli grave: tumori maligne cu diferite localizări, afecțiuni pulmonare, tulburări din partea SNC, deficiențe ale sistemului imunitar de apărare. Din categoria antioxidanților fac parte unele vitamine, substanțe minerale și enzime. Cea mai mare parte din acestea sunt procurate prin alimente: fructe crude (în special nuci, mere, caise căpșuni), legume (în special morcovi, roșii, dovlecei, broccoli, cartofi dulci, ardei verzi, usturoi), preparate pe bază de grâu, ulei de pește. Antioxidanți se găsesc și sub formă de preparate medicamentoase: vitaminele A, C și E; uleiuri tip omega 3; diferite suplimente alimentare.

Dintre substanțele antioxidante din surse alimentare, realizate și în industria farmaceutică menționăm **licopenul**. Extras dintr-o specie de tomate (roșii), *Solanum lycopersicum,* precum și din morcovii roșii, licopenul este un pigment carotinoid cu proprietăți antioxidante, inactivând oxigenul izolat („singlet"), radicalii hidroxil și peroxid. Are efecte antitumorale în cancerul de prostată, sân, vezica urinară, pancreas, plămâni și piele, în cancerul uterin, cervical, ovarian și intestinal. Reduce semnificativ riscul aterosclerozei, iar incidența infarctului miocardic scade cu 20-50%. Se anunță și ca un agent profilactic de succes în prevenirea bolilor neoplazice, degenerative și a maladiei Alzheimer.

8.8.2. PRODUSE FARMACEUTICE CU SUPLIMENTE ALIMENTARE (ANTIOXIDANȚI, VITAMINE, SUBSTANȚE MINERALE) *[Pharmaceutical products containing food supplements]*

~ **L-Arginine Solaray®** (tablete): susține funcțiile hepatice, cardiovasculare și renale.

~ **Tiolin Complex** (capsule moi) conține: acid lipoic (antioxidant și component al unor biocatalizatori); acizi grași polinesaturați; vitaminele B1, B2, B5 (pantotenat de calciu), B6 și E; seleniu.

~ **Ulei de somon Omega 3 cu vitamina E** (capsule). Reglează nivelul colesterolului, reduce nivelul trigliceridelor, stimulează circulația sanguină.

~ Suc organic de **Noni Tahitian** (flacoane a 1000 ml). Detoxifiant și energizant.

~ **Essentix** (capsule). Medicament hepatotrop, cu efect regenerativ și detoxifiant asupra celulelor hepatice. Conține fosfolipide, vitamina A și vitamina E. *Ind.*: hepatită acută virală, hepatită cronică, hepatită toxică medicamentoasă, steatoză hepatică (ficat gras).

9. MEDICAȚIA SÂNGELUI ȘI A ORGANELOR HEMATOPOIETICE
[Drugs affecting the hematologic system]

DEFINIȚII & EXPLICAȚII

a = adăugat alături de numărul roman al unui factor de coagulare, arată că acel factor este activat și participă direct la procesul de coagulare în plină desfășurare.

Aterotromboză = proces metabolic complex prin care pe peretele arterial (mai exact în tunica intimă a arterei) apare o placă de aterom. Aceasta este formată din țesut conjunctiv fibros, depozite de trigliceride (= grăsimi neutre) și de colesterol impregnate cu săruri de calciu (ceea ce îi conferă rigiditate) iar în lumenul arterei, la acel nivel, este favorizată formarea unui → trombus.

Eritropoieză = producția de hematii în măduva hematopoietică (în unele cazuri patologice, – ex.în talasemia majoră – eritropoieza apare și în alte organe: ficat, splină).

Factorii coagulării = cei 13 factori principali plus unii factori adjuvanți, care intervin în procesul „în cascadă" (= coagularea sângelui) din care rezultă cheagul sanguin. ***ATENȚIE***, dintre aceștia NU fac parte factorii care intervin în faza inițială, (= vasculo-plachetară) a hemostazei, spre ex. trombocitele. În toate lucrările internaționale de specialitate, factorii principali de coagulare sunt prezentați în aceeași succesiune, cu numere romane:

I – fibrinogenul, sintetizat în ficat. Din el se formează rețeaua de fibrină care constituie „scheletul"(canavaua) cheagului sanguin;

II – protrombina, sintetizată în ficat, dar numai sub acțiunea vitaminei K;

III – tromboplastina tisulară;

IV – ionii de calciu (Ca^{++}), care intervin doar catalitic, în cantități foarte mici, deci NU există tulburări de coagulare în hipocalcemii;

V – proaccelerina, sintetizată în ficat;

VI – (anulat);

VII – proconvertina, sintetizată în ficat sub acțiunea vitaminei K;

VIII – globulina antihemofilică A (incluzând și factorul von Willebrand). Deficitul unei componente din structura acestui factor (factorul VIII-c) determină hemofilia tip A iar deficitul altui component (factorul von Willebrand) determină coagulopatia cu același nume.

IX – globulina antihemofilică B (factorul Christmas, *plasma thromboplastin component = PTC*), sintetizată în ficat sub acțiunea vitaminei K. Deficitul acestui factor determină hemofilia tip B;

X – factorul Stuart-Prower, sintetizat în ficat sub acțiunea vitaminei K;

XI – *plasma thromboplastin antecedent = PTA*. Deficitul acestui factor determină sângerări care au fost etichetate de unii autori drept hemofilia tip C;

XII – factorul Hagemann;

XIII – factorul stabilizator al fibrinei (FSF).

Următorii factori adjuvanți mai intervin în procesul coagulării:

– prekalicreina. Aceasta este transformată (prin mecanism enzimatic) în kalicreină care activează kininogenul cu greutate moleculară mare (HMWK) și îl transformă în bradikinină accelerând activarea factorului XII. Bradikinina împreună cu factorul XII activează factorul XI.

– kininogenul. Este precursorul kininei. Kininogenul cu greutate moleculară joasă (LMWK) este scindat de kalicreina tisulară;

– proteina C, dependentă de vitamina K, este o inhibitoare a coagulării, favorizând inactivarea factorilor Va și VIIIa;

– proteina S, dependentă și ea de vitamina K, intensifică inactivarea factorilor Va și VIIIa la nivelul suprafețelor fosfolipidice și de asemenea exercită un rol în efectul fibrinolitic al proteinei C activate;

– inhibitorul căii factorului tisular;

– procoagulantul fosfolipidic;

– trombomodulina.

INR = International Normalized Ratio = parametru necesar pentru monitorizarea tratamentului cu anticoagulante. Rezultă din formula de mai jos în care ISI este indicele internațional de sensibilitate al tromboplastinei, etalonată după OMS:

$$\text{INR} = \frac{\text{Timp de protrombină al bolnavului (secunde)}}{\text{Timp de protrombină al martorului (secunde)}} \times \text{ISI}$$

Ischemie = zonă dintr-un organ sau un țesut, în care irigația sanguină arterială fiind întreruptă, se produc grave tulburări funcționale și morfologice, putând ajunge până la necroză.

Recombinant = organism sau moleculă rezultând dintr-un schimb de gene între cromozomi omologi de la două specii diferite; se reunesc împreună

moleculele de ADN, apoi prin tehnici de inginerie genetică, sunt implementate într-un organism-gazdă, unde noua combinație genetică influențează și modifică funcțiile existente. Recombinarea genetică are loc de regulă în cursul meiozei (diviziunea celulelor sexuale), ea putând fi naturală sau experimentală.

Trombus = cheag de sânge aderent la peretele vasului în care s-a format. Este alcătuit – ca oricare cheag sanguin – dintr-o rețea de fibrină, în ochiurile căreia se află numeroase trombocite și hematii (acestea îi conferă culoarea roșie). Trombii de mari dimensiuni, formați pe peretele unei artere, duc la întreruperea fluxului arterial, determinând apariția unei ischemii în porțiunea de organ pe care artera o iriga în starea de sănătate.

* * *

9.1. MEDICAȚIA ANTIANEMICĂ
[Antianemic agents]

9.1.1. PRODUSE PE BAZĂ DE FIER («TERAPIA MARȚIALĂ»)
[Products containing iron] [Cod ATC: B 03 A]

Aceste preparate au *indicație* în anemia feriprivă apărută din diferite cauze: carențe alimentare, sindroame de malabsorbție, infecții cronice sau repetate, tumori maligne. Se utilizează și profilactic: la gravide, la sugarii prematuri și la bolnavii gastrectomizați. Administrarea optimă este cea pe cale orală și asociată cu vitamina C, care îi favorizează absorbția. La fiecare produs, doza se calculează ținând seama de conținutul în fier elemental (***ATENȚIE***, elemental, NU elementar! Este vorba de elementul fier care diferă în cantitate de la un medicament la altul). În caz de intoleranță gastrică, dureri abdominale, diaree sau imposibilitatea administrării orale, se folosesc preparate pentru uz parenteral (i.v.). De menționat că doar anumite anemii necesită administrarea de fier. Medicamentele conținând fier sunt *contraindicate* în hepatita acută, în hemosideroză și în anemiile hemolitice, unde organismul este déjà suprasaturat cu fier în urma hemolizei și a transfuziilor de sânge sau de concentrat eritrocitar primite. De notat că după corectarea anemiei (verificată prin hemogramă), terapia marțială NU se întrerupe, ci trebuie continuată pentru refacerea depozitelor de fier din organism. Prezentăm principalele medicamente conținând fier sub forma tabelului 9.1.

Pentru calea orală există și combinații ale fierului cu diferite alte substanțe care stimulează eritropoieza:

~ **Ferretab®** = fumarat feros + acid folic (capsule cu eliberare prelungită)

Tabelul 9.1 Produse cu fier utilizate în prezent

Calea de administrare	Tipul de fier	Forma de combinație a fierului	Denumirea comercială a produsului și forma de prezentare
Administrare orală	Preparate cu fier bivalent	Gluconat feros	Alofer® – compr.efervescente
			Tardyferon® – drajeuri cu eliberare prelungită. Se administrează o dată pe zi (priză unică).
	Preparate cu fier trivalent	Complex de hidroxid de fier (III) polimaltozat	Ferglurom® – sirop și soluție în picături orale
			Ferrum Hausmann® – sirop; soluție în pic.orale
			Maltofer® – comprimate masticabile
		Proteinsuccinilat feric	Ferplex® – soluție orală în flacoane monodoză
Administrare i.v.	Fier trivalent	Fier carboximaltozat	Ferinject® – soluție ptr. inj.i.v. și PEV
		Complex de hidroxid de fier (III) sucroză	Venofer® – soluție ptr. inj. i.v. și PEV

~ **Ferro-folgamma®** = sulfat feros + acid folic + vitamina B_{12} (capsule moi)

~ **Maltofer®Fol** = complex hidroxid de fier (III)-polimaltoză + acid folic (comprimate masticabile)

~ **Tardyferon fol®** = sulfat feros + acid folic + acid ascorbic (drajeuri cu eliberare prelungită)

~ **Tot'hema®** = gluconat feros + gluconat de mangan + gluconat de cupru (fiole buvabile, efilate la ambele capete).

9.1.2. ALTE PRODUSE ANTIANEMICE *[Other antianemic products]*
[Cod ATC: B 03 B & B 03 X]

9.1.2.1. Vitamine

~ **Acid folic (vitamina B_9)**, sub denumirea de **Acifol®** (comprimate filmate), este un factor de maturare a eritrocitelor. *Ind.*: anemia pernicioasă, unele anemii hemolitice, bolnavi gastrectmizați, sarcină, cu rol protector la bolnavii în tratament cronic cu fenitoină, cu fenobarbital sau cu metotrexat în boli reumatismale autoimune (unde metotrexatul se administrează intermitent și în doze mici, pentru efectul imunosupresor).

~ **Vitamina B_{12} (ciancobalamină)**, fiole ptr. i.m., este *indicată* în anemia pernicioasă (= anemia megaloblastică Biermer), în unele neuropatii și

polineuropatii, în hepatite cronice şi ciroza hepatică, la bolnavi care au suferit o gastrectomie (în urma operaţiei, aceştia sunt frustraţi de factorul intrinsec secretat de mucoasa gastrică şi care este necesar absorbţiei şi metabolizării vitaminei B12) → cap.8, § 8.4.2. – VITAMINE HIDROSOLUBILE

9.1.2.2. Preparate de eritropoetină

Eritropoetina este o glicoproteină sintetizată în rinichi, cu rol în reglarea eritropoiezei. Se utilizează eritropoietina umană recombinantă (r-HuEPO) obţinută prin inginerie genetică.

Are *indicaţii* în anemia din insuficienţa renală cronică, anemia produsă de chimioterapia citostatică, anemia la bolnavii HIV seropozitivi sub tratament cu zidovudin (administrarea eritropoietinei fiind condiţionată de scăderea eritropoietinei serice-dozabilă). De notat că este folosită în dopajul (interzis!) al sportivilor în scopul ameliorării performanţelor. Administrarea se face i.v. sau s.c. Câteva preparate în circulaţie → Tabelul 9.2.

Tabelul 9.2. Diferite forme de eritropoetină

D.C.I.	Unele denumiri comerciale	Prezentare	Dozarea preparatului	Observaţii
Epoetina alfa	Epoetin alfa hexal	Sol.inj. în seringă preumplută	În unităţi	Inj. i.v. sau s.c.
	Eprex®	Sol.inj.în seringă preumplută	În unităţi	Este r-HuEPO alfa
Darbepoetina alfa	Aranesp®	Sol.inj. în stilou injector preumplut	În mcg	Derivat hiperglicozilat al eritropoetinei
Epoetina beta	Neorecormon	Liofilizat în flacoane + fiole cu solvent	În U.I.	Este r-HuEPO beta liofilizat

9.2. MEDICAŢIA ANTIHEMORAGICĂ *[Antihemorrhagic agents]* [Cod ATC: B 02 B]

Procesul de hemostază (oprirea unei sângerări) se desfăşoară în 3 faze succesive:

~ faza vasculo-plachetară: producerea unei vasoconstricţii locale şi formarea unui „dop" plachetar (alcătuit din trombocite);

~ faza de coagulare a sângelui, care este un proces foarte complex, având aspectul unui lanţ de reacţii „în cascadă", în urma cărora se formează cheagul de sânge [→ Fig. 9.1.];

~ faza de retracţie a cheagului şi fibrinoliza.

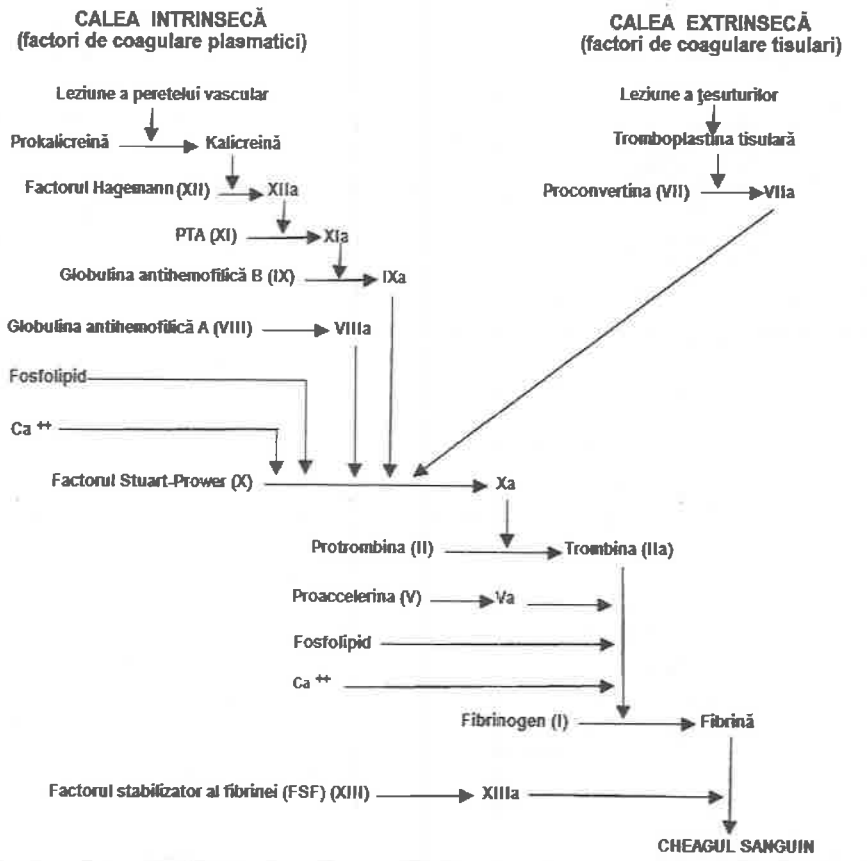


Fig.9.1. Etapele «în cascadă» ale coagulării sângelui. Cifrele romane indică numărul factorului de coagulare, conform listării internaţionale. Litera «a» pusă lângă un număr arată că acel factor este activat şi angrenat în procesul de coagulare. (***ATENŢIE***, în mod normal aceşti factori circulă în sânge în stare inactivă!).
NOTĂ. În schema coagulării NU intră faza I a hemostazei (faza vasculo-plachetară), NICI faza de retracţie a cheagului şi fibrinoliza.

9.2.1. HEMOSTATICE SISTEMICE *[Hemostatics for systemic use]*

9.2.1.1. Hemostatice capilare şi vitamina K

~ **Carbazocrom (Adrenostazin®)**, hemostatic capilar, este *indicat* în sângerări stomatologice şi ale tubului digestiv, epistaxis, metroragii; profilactic pre- şi postoperator. Administrare i.v.

~ **Etamsilat (Dicynone®)**, hemostatic capilar, favorizează adezivitatea plachetară (= a trombocitelor). *Ind.:* epistaxis, metroragie, hematemeză, hematurie; profilactic în intervenții chirurgicale pe țesuturi moi. Administrare i.m. și i.v.

~ **Vitamina K_1 (Fitomenadion)** este vitamina antihemoragică, participând la sinteza protrombinei (factorul II al coagulării), a proconvertinei (factorul VII), a factorului Christmas (IX), a factorului Stuart-Prower (X) precum și la sinteza factorilor adjuvanți ai coagulării care sunt proteina C și proteina S. *Ind.:* deficit de vitamină K în tulburări ale absorbției intestinale, boli care produc steatoree (pierdere de grăsimi în cantitate mare prin materiile fecale), obstrucții ale căilor biliare; ca antidot în supradozarea anticoagulantelor cumarinice (tip acenocumarol = Trombostop®). Administrare i.m.; în urgențe, i.v. cu prudență (risc de șoc anafilactic!).

9.2.1.2. Factori ai coagulării (inclusiv unele preparate antihemofilice)

~ **Fibrinogen uman (Haemocomplettan P)** este factorul I al coagulării. Se prezintă ca liofilizat concentrat care se dizolvă extemporaneu. *Ind.:* hipofibrinogenemie în insuficiența hepatică și în fibrinoliză. Administrare în PEV lentă (30 picături /minut)..

~ **Factorul VIII antihemofilic A (Haemoctin® SDH; Octanate** – flacoane cu liofilizat). Se livrează și sub forma de bloc congelat: **crioconcentrat de globulină antihemofilică A.** Acesta se păstrează în congelator și se dezgheață rapid în apă caldă numai în momentul administrării, încălzindu-se la temperatura corpului. ***ATENȚIE,*** odată decongelat nu mai poate fi recongelat: deci sau se injectează sau se aruncă. Ambele forme sunt dozate în unități internaționale și se administrează NUMAI i.v.. *Ind.:* hemofilia tip A și unele forme de boală von Willebrand.

~ **Factorul IX al coagulării (Immunine; Octanine F)** se prezintă sub formă liofilizată și se dizolvă în momentul perfuzării i.v. *Ind.:* hemofilia tip B.

Produsele enumerate mai jos, incluzând factori ai coagulării, sunt detaliate la → 9.4.1. PRODUSE SANGUINE LABILE și 9.4.2. PRODUSE SANGUINE STABILE. Este vorba despre:

~ **Eptacog alfa activat (Novo Seven®)**

~ **Octocog alfa (Kogenate Bayer®)**

~ **Nonacog alfa activat (Benefix®)**

~ **Plasmă umană proaspătă congelată (PPC) (Octaplas)**

~ **Complex de antiinhibitori ai factorilor de coagulare (FEIBA®** = *factor eight inhibitors by-pass activity*),

~ **Pronativ**

9.2.2. HEMOSTATICE PENTRU UZ LOCAL *[Local hemostatics]*

~ **Evicel®** conține combinația fibrinogen uman + trombină umană în soluție. *Indicat* numai pentru aplicații locale.

~ **Tachosil®** bureți medicamentoși de diferite dimensiuni, conținând fibrinogen uman + trombină umană.

9.3. MEDICAMENTE ANTITROMBOTICE *[Antithrombotic therapy]* [Cod ATC: B 01]

Din această clasă fac parte substanțe care, prin diferite mecanisme, previn formarea de trombi intravasculari sau dezintegrează trombii deja formați, având astfel un rol important în combaterea fenomenului de aterotromboză.

9.3.1. ANTIAGREGANTE PLACHETARE *[Platelets antiaggregation agents]* [Cod ATC: B 01 AC]

Sunt produse care împiedică adezivitatea și agregarea trombocitelor, crescând TS și prezentând riscul de apariție a unor sângerări. Din această cauză, tratamentul cu antiagregante trebuie monitorizat permanent clinic și periodic prin TS, numărătoarea trombocitelor plus – eventual – alte teste ale funcțiilor trombocitare. Medicamentele principale din această grupă:

~ **Acidul acetilsalicilic (aspirina)**, ca antiagregant plachetar se utilizează în doze mici (spre deosebire de dozele uneori enorme din bolile reumatismale). Acționează prin blocarea sintezei de tromboxan A_2 (autacoid cu rol în producerea dopului plachetar din primul timp al hemostazei – timpul vasculo-plachetar). Acidul acetilsalicilic este livrat în acest scop sub forma de comprimate filmate gastrorezistente: **Aspenter®** a 75 mg; **Aspirin Cardio Bayer** a 100 mg și 300 mg; **Rompirin E®** a 100 mg. (Reamintim că acidul acetilsalicilic utilizat ca antiinflamator, antitermic, analgezic sau antireumatic se prezintă în comprimate a 500 mg). *Ind.:* infarct miocardic; profilaxia infarctului miocardic; angină pectorală instabilă; AVC ischemic și profilaxia acestor accidente. *Ctrind.:* fenomene hemoragice; ulcer gastroduodenal.

~ **Abciximab (Reopro®** – flacoane cu soluție inj. i.v. sau PEV). *Ind.:* profilaxia complicațiilor acute ischemice după angioplastia coronariană transluminală percutanată [în lb.engleză abreviat: *PTCA*]

~ **Clopidogrel (Plavix®** – comprimate filmate) este *indicat* în profilaxia unor noi tromboze în infarctul miocardic recent (sub 35 de zile), AVC ischemic (mai recent de 6 luni), arterită obliterantă a membrelor inferioare, angină pectorală instabilă. *Reacții adv.:* fenomene hemoragice cutaneo-mucoase; neutropenie.

~ **Dipiridamol** (comprimate filmate) este un antiagregant plachetar folosit pe scară largă în profilaxia trombozelor vasculare, diminuând adezivitatea plachetară.

~ **Iloprostum (Ilomedin®** – fiole cu concentrat pentru soluție perfuzabilă) este un antiagregant plachetar analog al prostaciclinei și activator al fibrinolizei. *Ind.:* ischemie cronică severă a membrelor inferioare; fenomene Raynaud severe. Are numeroase *reacții adverse* (generale, cutanate, digestive, nervoase)

~ **Ticlopidină (Ticlodin®)** – sub formă de comprimate filmate, inhibă adezivitatea și agregarea plachetară. *Ind.:* profilaxia infarctului miocardic și a AVC ischemic. *Reacții adv.:* trombocitopenie cu apariția de sângerări; neutropenie. *Ctrind.:* fenomene hemoragice; leucopenie; trombocitopenie.

9.3.2. ANTICOAGULANTE ORALE (ANTAGONIȘTI AI VITAMINEI K) *[Oral anticoagulants]* [Cod ATC: B 01 AA]

Sunt derivați cumarinici care se comportă ca antivitamine K prin inhibarea sintezei factorilor de coagulare II (protrombina), VII (proconvertina), IX (globulina antihemofilică B) și X (factorul Stuart-Prower). Acești patru factori se sintetizează în ficat sub acțiunea vitaminei K. Pentru asigurarea eficienței și evitarea accidentelor hemoragice, administrarea anticoagulantelor se face numai sub monitorizarea timpului de protrombină și al INR *[International Normalized Ratio]*. Timpul de protrombină normal = 12 secunde (în medie). INR normal = 0,9-1,1 acesta calculându-se după următoarea formulă:

$$\text{INR} = \frac{\text{Timpul de protrombină al pacientului}}{\text{Timpul de protrombină normal}} \times \text{ISI}$$

formulă în care ISI este ***International Sensitivity Index*** (indice internațional de sensibilitate).

Sub tratamentul cu antagoniști ai vitaminei K, timpul de protrombină trebuie menținut la valorile de 25-30 secunde, iar INR-ul la valorile 2-3.

Indicațiile generale ale anticoagulantelor orale: profilaxia și tratamentul tromboflebitei și emboliei pulmonare (în continuarea tratamentului cu heparină); profilaxia și tratamentul complicațiilor tromboembolice din infarctul miocardic și din fibrilația atrială cronică; profilaxia trombozelor la nivelul protezelor valvulare mecanice de la cord. Principalii reprezentanți ai acestei grupe:

~ **Acenocumarol (Sintrom®, Trombostop®)** sub formă de comprimate, este *indicat* în: profilaxia trombozelor postoperatorii; infarct miocadic; embolie pulmonară; tromboflebită; AVC ischemic; proteze valvulare. *Reacții adv.:* sângerări cu diferite localizări; vărsături; diaree. Dacă INR depășește valoarea de

Tabelul 9.3. Clasificarea medicamentelor antitrombotice

Grupa	D.C.I. a medicamentului	Denumiri comerciale și forme de prezentare
Antiagregante plachetare	Acid acetilsalicilic (AAS)	Aspenter® – comprimate filmate gastrorezistente a 75 mg (*Obs.*: AAS folosit ca antiinflamator conține 500 mg/compr)
	Clopidogrel	Plavix® – comprimate filmate
	Ticlopidin	Ticlodin® – comprimate filmate
	Dipiridamol	Dipiridamol – comprimate filmate
	Iloprostum	Ilomedin® – flacon cu concentrat ptr.soluție perfuzabilă
	Abciximab	Reopro® – flacon cu soluție inj. i.v.
Antagoniști ai vitaminei K (anticoagulante derivate de cumarină)	Acenocumarol	Sintrom® – comprimate Trombostop® – comprimate
Heparine standard nefracționate	Heparina	Heparina Polipharma – flacoane ptr. injecții i.v.
Heparine cu masă moleculară mică *[LMWH]*	Dalteparin	Fragmin® – seringi preumplute ptr.inj.s.c.
	Enoxaparin	Clexane® – seringi preumplute ptr.inj.s.c.
	Nadroparin	Fraxiparine® – seringi preumplute ptr. inj. s.c. și i.m.
Enzime fibrinolitice	Activatorul tisular al plasminogenului (Alteplasum) *[lb. engl.: Tissue plasminogen activator]*	Actylise® – liofilizat ptr. sol. inj. i.v.
	Streptokinaza	Streptase® – liofilizat ptr. sol.inj. i.v.lent sau PEV
	Reteplaza	Rapilysin® – pulbere ptr. preparat sol.inj. i.v. lent
Inhibitori direcți ai trombinei	Desirudinum	Revasc® – pulbere ptr.sol.inj.s.c.
	Dabigatran etexilat	Pradaxa® – capsule
Inhibitori direcți ai factorului Xa	Rivaroxaban	Xarello® – comprimate filmate
Diverse alte antitrombotice	Fondaparinux sodiu	Arixtra® – seringi preumplute ptr.inj. s.c.

NOTĂ. Factorul Xa = Factorul X (Stuart-Prower) activat. *LMWH = low molecular weight heparins*

5, tratamentul trebuie oprit și se administrează vitamina K, eventual și plasmă proaspătă congelată (evident după decongelare și încălzire!), pentru aport de factori de coagulare. *Ctrind.:* în sarcină (se situează în categoria X de risc) [→ cap.29 – EFECTE ALE MEDICAMENTELOR ÎN CURSUL SARCINII ȘI ALĂPTĂRII]; boli și sindroame hemoragice; ulcer gastroduodenal.

~ **Warfarina** se prezintă sub formă de tablete dar există și în formă liofilizată pentru preparat soluție injectabilă i.v. Este mai puțin utilizată în țara noastră, fiind folosită (în cantități mari și ambalaje speciale) ca raticid. Are aceleași indicații, contraindicații și reacții adverse ca acenocumarolul.

Antidotul derivaților cumarinici, în caz de supradozare, este vitamina K naturală (Fitomenadion).

9.3.3. CLASA HEPARINE *[Heparins]* [Cod ATC: B 01 AB]

Heparinele sunt anticoagulante cu acțiune antiprotrombinică și antitrombinică, împiedicând formarea tromboplastinei și aglutinarea trombocitelor. Ele se dozează în unități internaționale (u.i.). *Ind.:* tromboflebite, tromboze și embolii arteriale, anumite forme de infarct miocardic; în chirurgia cardiovasculară (de notat că dintre heparine, unele au și indicații de elecție). *Reacții adv.:* fenomene hemoragice prin supradozare. Prin acest efect, ele pot deveni periculoase, în cazul unui tratament efectuat de persoane neexperimentate sau dacă nu se realizează o monitorizare corectă și o ajustare a dozelor în funcție de rezultatul investigațiilor de profil. Antidotul heparinelor în caz de supradozare este protamina. *Ctrind.:* boli și sindroame hemoragice (trombocitopenii, hemofilie); plăgi; iminență de avort; fibrom uterin; anevrism cerebral; hemoragie intracraniană; HTA severă; ulcer gastroduodenal. Administrarea tuturor heparinelor se face sub monitorizarea APTT (= *activated partial thromboplastine time* = timpul de tromboplastină parțial activat). Există două tipuri de heparină:

9.3.3.1.Heparine standard (nefracționate) care au efect anticoagulant și antitrombotic, reprezentate prin:

~ **Heparină** fiole a 5.000 u.i./1 ml sau flacoane a 25.000 u.i./5 ml pentru administrare i.v. la câte 4-8 ore interval sau în PEV continuă, după diluare în soluție glucoză 5 % sau în SF.

9.3.3.2. Heparine cu masă moleculară mică *[LMWH = low molecular weight heparins]*

1 mg = 100 u.i. La acest grup de heparine, efectul anticoagulant și cel antitrombotic sunt disociate. Aici se includ:

Tabelul 9.4. Comparație între anticoagulantele orale (cumarinice) și heparine

Criterii	Anticoagulante orale (cumarinice) (antagoniste ale vitaminei K)	Heparine
Calea de administrare	Orală	Parenterală: i.v. sau s.c.
Inceputul acțiunii	Lent: la 24-48 ore	Imediat
Durata acțiunii	Lungă: 2-5 zile	Scurtă: 4 ore în administrarea i.v.; 12 ore în administrarea s.c. a heparinelor cu masă moleculară mică
Probe de laborator ptr.controlul dozării corecte	Timp de protrombină; INR	APTT (timp de tromboplastină parțial activat)
Antidot în caz de supradozare	Vitamina K (**Fitomenadion**) i.v. și plasmă proaspătă congelată (*administrată evident după decongelare și încălzire la temperatura corpului!)*	Protamină sulfat i.v.

~ **Dalteparină (Fragmin®)**, seringi preumplute pentru administrare s.c. În unele cazuri produsul se utilizează și i.v.

~ **Enoxaparină (Clexane®)**, seringi preumplute cu antifactor Xa pentru administrare s.c. *Ind.profilactice:* ptr.prevenirea trombozelor de vene profunde, a emboliei pulmonare, înaintea unor intervenții operatorii. *Ind.curative:* tromboze venoase profunde, angina pectorală instabilă, infarct miocardic în faza acută, fără unda Q patologică pe ECG (unda Q este indicatoare de necroză). Administrare de două ori pe zi, la câte 12 ore.

~ **Nadroparină (Fraxiparine®)** seringi preumplute cu antifactor Xa unidoză pentru injecții s.c. Administrare o singură dată în 24 de ore.

~ **Tinzaparină (Innohep®)**, flacoane cu soluție injectabilă și seringi preumplute cu antifactor Xa pentru injecții s.c. *Ind.:* profilaxia trombozelor venoase și a embolilor chirurgicale.

~ **Sulodexid (Vessel Due F®)**, capsule moi și fiole pentru i.m. și i.v., este un glicozaminoglican încadrat în grupul heparinelor, cu multiple efecte: antitrombotic, fibrinolitic, hipolipemiant, hipofibrinogenemiant. Administrat inițial i.m. sau i.v., tratamentul se continuă apoi pe cale orală. *Ind.:* tromboze arteriale și venoase, accidente vasculare ischemice. *Ctrind.:* boli și sindroame hemoragice; sângerări recente; sarcină.

În atenția asistenților medicali. Injectarea s.c. a heparinelor cu masă moleculară mică se face de preferință în peretele abdominal anterior, în reginile laterale (flancuri).

9.3.4. ENZIME FIBRINOLITICE ŞI TROMBOLITICE

[Fibrinolytic and thrombolytic enzymes] [Cod ATC: B 01 AD]

Aceste medicamente acţionează prin lizarea (dezintegrarea) şi solubilizarea cheagului sau trombusului format. Sunt utilizate numai în scop curativ, NU şi profilactic, în afecţiunile produse în urma formării de trombi intravasculari: AVC ischemic, infarct miocardic, tromboflebite, tromboze şi embolii ale arterelor periferice, embolii pulmonare.

~ **Activatorul plasminogenului tisular recombinant** *[recombinant tissue plasminogen activator = rTPA])* = **Alteplasum (Actylise®** – liofilizat pentru soluţie injectabilă i.v.) este o glicoproteină care produce fibrinoliză şi solubilizarea trombilor prin activarea plasminogenului tisular cu transformarea acestuia în plasmină. Plasmina acţionează prin degradarea fibrinogenului şi a fibrinei. *Ind.*: faza acută a infarctului miocardic şi a emboliei pulmonare; AVC.

~ **Reteplază (Rapilysin®** – fiolă cu pulbere + seringă preumplută cu solvent) este un alt activator al plasminogenului, transformându-l în plasmină care lizează şi lichefiază cheagul de sânge (trombusul, embolusul), datorită efectului fibrinolitic. *Ind. majoră:* infarctul miocardic în primele 12 oe de la debut.

~ **Streptokinaza (Streptase®** – liofilizat pentru soluţie injectabilă i.v. şi PEV) *ind.* în tromboflebite, tromboze şi embolii ale arterelor periferice, embolii pulmonare, infarct miocardic. *Ctrind*: HTA severă, hemoragii acute, ulcer gastroduodenal, postoperator, postpartum, tbc.

~ **Proteina C** (inhibitoare a coagulării; a NU se confunda cu proteina C reactivă *[CRP],* care este indicatoare a unui proces inflamator activ!). Produsul **Ceprotin®** se prezintă ca un liofilizat + flacon cu solvent. Este activată de trombină şi se asociază cu un cofactor, proteina S, producând inactivarea proaccelerinei activate (Va) şi a globulinei antihemofilice A activate (VIIIa). *Ind.:* la nou-născuţi cu deficit de proteină C şi tromboze venoase grave.

9.3.5. INHIBITORI DIRECŢI AI TROMBINEI[*Directly thrombin inhibitors]*

[Cod ATC: B 01 AE]

~ **Desirudină (Revasc®)**, pulbere pentru soluţie injectabilă s.c., are ca *indicaţie de elecţie* profilaxia trombozei venoase profunde în caz de implantare a unei proteze totale de şold.

~ **Dabigatran etexilat (Pradaxa®)**, sub formă de capsule, *ind.* în AVC ischemic şi în profilaxia trombozelor venoase după intervenţii chirurgicale majore pe articulaţia şoldului sau a genunchiului

9.3.6. INHIBITORI DIRECŢI AI FACTORULUI Xa (= FACTORUL STUART-PROWER ACTIVAT) *[Directly factor Xa inhibitors]*

[Cod ATC: B 01 AF]

~ **Rivaroxaban (Xarelto)**, comprimate filmate, *ind.* pentru profilaxia trombozelor venoase în chirurgia ortopedică.

9.3.7. ALTE ANTITROMBOTICE *[Other antithrombotics]*

~ **Fondaparin sodiu (Arixtra®)**, antitrombotic anticoagulant se cuplează cu antitrombina III, fiind un inhibitor sintetic al factorului Stuart-Prower activat (Xa). Are ca *ind.:* infarctul miocardic, profilaxia trombozelor venoase în chirurgia ortopedică a membrului inferior, în chirurgia abdominală, la bolnavii imobilizaţi mult timp la pat.

9.3.8. STRATEGIA TERAPEUTICĂ ÎN ACCIDENTUL VASCULAR CEREBRAL (AVC, STROKE) ISCHEMIC

Accidentul vascular cerebral de tip ischemic (mult mai frecvent decât cel hemoragic) are drept cauze principale fie tromboza unei artere intracraniene sau a unui sinus venos intracranian, fie o embolie cu punct de plecare a embolusului dintr-o cavitate a cordului sau din marile artere.

Pe primul plan al măsurilor terapeutice stă **asigurarea funcţiilor vitale**: respiraţia (la nevoie până la asistarea ei prin ventilator automat), activitatea cardiacă (la nevoie masaj cardiac sau stimulare electrică), circulaţia periferică (prin montarea unei PEVC), termoreglarea (dacă este necesar).

Medicaţia indicată urmăreşte liza obstacolului din lumenul vascular şi permeabilizarea vasului afectat. Se utilizează medicamente din următoarele grupe, selectându-se după criterii clinice şi de laborator:

~ **Medicamente trombolitice**: enzima denumită activatorul plasminogenului tisular recombinant (rTPA) (Alteplasum = Actylise® – liofilizat pentru soluţie injectabilă i.v.).

~ **Antagonişti ai vitaminei K** (anticoagulante cumarinice): acenocumarol (Sintrom®, Trombostop® – comprimate)

~ **Agenţi anticoagulanţi**: heparină în PEV sau warfarină.

~ **Agenţi antiagreganţi plachetari:** acid acetilsalicilic (utilizat mai ales pentru profilaxie sub formă de Aspenter®), clopidogrel (Plavix® – comprimate filmate) sau dipiridamol – comprimate filmate.

~ Medicaţia este adeseori completată cu **tratamentul neurochirurgical:** trombectomie sau embolectomie.

Alimentaţia bolnavului, cât timp este în stare de comă, are dificultăţi de deglutiţie sau intoleranţă gastrică, se asigură exclusiv prin **nutriţie parenterală endovenoasă totală**.

9.4. PRODUSE ȘI DERIVATE DE SÂNGE
[Blood and blood derivatives] [Cod ATC: B 05 A]

Grupele sanguine sunt reprezentate de sisteme antigenice localizate pe elementele figurate ale sângelui și anume pe eritrocite. Grupele sanguine se transmit ereditar după legile lui Mendel, dominant, recesiv sau combinat, se mențin constante toată viața și sunt rareori influențate de factorii de mediu sau de vârstă.

Datorită faptului că reacția antigen-anticorp la care participă antigenele de grup sanguin și anticorpii lor specifici este una de aglutinare (se soldează cu aglutinarea hematiilor) antigenele aflate în hematii se mai numesc și **aglutinogene** și sunt notate cu majuscule din alfabetul latin (A și B) iar anticorpii omologi din plasmă poartă și numele de **aglutinine** și sunt notați cu literele corespunzătoare din alfabetul grec (α și β).

Regula excluziunii reciproce, constă în faptul că indivizii care prezintă pe eritrocite un aglutinogen nu au niciodată în plasmă aglutinina omoloagă (anti-aglutinogenul respectiv), notată cu litera corespunzătoare din alfabetul grec (ar fi o situație incompatibilă cu viața!).

9.4.1. PRODUSE SANGUINE LABILE (PSL) *[Labile blood products]*

Prin produse sanguine labile se înțeleg constituenții terapeutici ai sângelui, pe care îi putem obține prin centrifugare, filtrare și congelare, punând în aplicare metodologia clasică a băncilor de sânge. În terapia intensivă se folosesc în mod curent în special produse sanguine labile a căror durată de conservare este scurtă, așa cum sunt concentratele de eritrocite, trombocite, leucocite, plasmă. Sunt produse care se degradează ușor; din acest motiv trebuie păstrate în frigider, la 4°-8° (sau în congelator, dar numai dacă sunt produse congelate). Se scot și se încălzesc la temperatura corpului imediat înainte de administrare. Odată încălzite trebuie utilizate sau aruncate! NU mai pot fi răcite din nou (sau recongelate).

~ **Sânge total** în pungi de pvc. Există pungi cu grupa O_I, cu grupa A_{II}, cu grupa B_{III} și cu grupa AB_{IV} (în prezent există tendința de a se renunța la numerele romane însoțitoare de lângă litera grupei); în toate grupele existând persoane Rh pozitive și persoane Rh negative, ceea ce apare consemnat pe eticheta pungii, alături de litera care desemnează grupa. *Indicat* în hemoragii masive externe sau interne. Se începe încălzirea pungii numai după stabilirea grupei sanguine a bolnavului prin cele două probe (determinarea aglutinogenului și a aglutininei), după determinarea factorului Rh (prezent sau absent în sângele

bolnavului), după proba compatibilității directe pe lamă (Jeanbreau) și după proba compatibilității biologice.

~ **Concentrat eritrocitar (masă eritrocitară)** în pungi de pvc: aceleași grupe și aceleași posibilități de Rh. Este o suspensie mai bogată de eritrocite resuspendate în plasmă, realizând un hematocrit de 80 % și o hemoglobină de 45 g/dl (deci mai mult decât dublu față de sângele total). *Indicat* în anemii la bolnavi politransfuzați, persoane imunizate față de produse sanguine, la cei care au prezentat incidente posttransfuzionale, în anemiile hemolitice care necesită transfuzii repetate pentru refacerea numărului uriaș de eritrocite distruse (lizate).

~ **Concentrat eritrocitar deleucocitat,** realizat prin filtrare, este *indicat* la politransfuzați, la gravide, copii cu hemoglobinopatii ereditare (ex.: beta-talasemia majoră).

~ **Concentrat trombocitar (masă trombocitară)** în pungi de pvc: aceleași grupe și posibilități de Rh. O unitate = 0,5 x 10^{11} trombocite. *Indicat* la bolnavii cu trombocitopenii însoțite de sângerare (și numai în episoadele acute) sau care necesită intervenții chirurgicale. NU se fac administrări repetate și frecvente de concentrat trombocitar, existând riscul apariției de anticorpi antiplachetari (= antitrombocitari, care sunt anticorpi nocivi, de fapt autoanticorpi)

~ **Plasmă umană proaspătă congelată (PPC) (Octaplas** – pungi cu bloc de plasmă congelată din grupele sanguine 0, A, B, AB) Datorită congelării, factorii de coagulare se păstrează nealterați. Înaintea administrării se decongelează rapid în apă caldă și se aduce la temperatura corpului. Odată decongelată trebuie utilizată, NU se mai poate recongela. *Ind.:* coagulare intravasculară diseminată (CID) cu scăderea tuturor factorilor de coagulare; ciroză hepatică cu sinteză deficitară a factorilor de coagulare în ficat (fibrinogen, protrombină, proaccelerină, proconvertină, factorul Stuart-Prower); boala von Willebrand și hemofilie tip A și tip B se utilizează (în lipsa concentratelor de factor VIII, respectiv de factor IX); arsuri; șoc operator, șoc obstetrical, traumatic sau toxiinfecțios; peritonite.

~ **Crioprecipitat (crioconcentrat) de globulină antihemofilică A** în pungi de pvc: aceleași grupe și Rh (pozitiv sau negativ). Conține globulina antihemofilică A (= factorul VIII al coagulării) în concentrație de 5 u.i./ml (sau 0,5-1 mg/dl), fibrinogen (= factorul I) în concentrație de 200-400 mg/dl și factorul stabilizator al fibrinei (= XIII). *Ind.:* hemofilie tip A; boala von Willebrand.

Toate produsele sanguine labile, înainte de a fi transfuzate, se încălzesc la temperatura corpului, se examinează să nu conțină flocoane în suspensie și se administrează fără întârziere.

9.4.2. INCIDENTE ŞI COMPLICAŢII POSTTRANSFUZIONALE *[Transfusion reactions]*

 # Incidente posttransfuzionale imediate:

Febră, frison (deseori cu extremităţi reci), prurit, urticarie sau erupţie alergică de alt tip, edem alergic al feţei, stare de anxietate; dureri toracice, abdominale sau lombare; greaţă, vărsături, dispnee, tahicardie, fenomene de edem pulmonar acut; hipotensiune arterială, şoc anafilactic (post)transfuzional; icter hemolitic, hemoglobinurie, oligoanurie; apariţia de sângerări.

Tratamentul incidentelor posttransfuzionale acute:

– Oprirea imediată a transfuziei dar se menţine abordul venos prin care se începe perfuzarea de ser fiziologic (sol. NaCl 0,9 %) încălzit la temperatura corpului.
– Sticle cu apă caldă, învelite în prosoape, la extremităţi (NU şi la cap!).
– Hemisuccinat de hidrocortizon sau Solu-Medrol i.v.
– Gluconat de calciu i.v. lent.
– Romergan (dacă nu are vărsături).

Tabelul 9.5. Grupele sanguine şi caracteristicile lor

Denumirea grupei sanguine	Subgrupe	Aglutinogen (= antigenul)	Aglutinina (= anticorpul)	Poate dona grupelor	Poate primi de la grupele
		Factor din eritrocite	Factor circulant în plasmă		
0 (zero)	---	0 (zero)	α şi β (anti-A şi anti-B)	Lui 0, A, B şi AB (donator universal)	Numai de la 0
A	A1	A1	β (anti-B)	Lui A, AB	De la 0, A
	A2	A2	β (anti-B)	Lui A, AB	De la 0, A
B	---	B	α (anti-A)	Lui B, AB	De la 0, B
AB	A1B	A1B	0 (zero)	Numai lui AB	De la 0, A, B şi AB (primitor universal)
	A2B	A2B	0 (zero)	Numai lui AB	De la 0, A, B şi AB (primitor universal)
ATENŢIE, observaţii importante!		La o transfuzie de sânge, de la donator contează aglutinogenul	La o transfuzie de sânge, de la primitor contează aglutinina		

 # Complicaţii posttransfuzionale tardive

Flebită la locul de introducere a acului; infectare cu virus HIV; infectare cu virus hepatitic B sau C; infectare cu virus citomegalic (CMV).

9.4.3. DIFERIŢI FACTORI DE COAGULARE DIN SÂNGE *[Some blood coagulation factors]*

~ **Factor VIII (Haemoctin®SDH** – flacoane cu pulbere + solvent ptr. inj. i.v. *Ind.:* hemofilie tip A.

~ **Octocog alfa (Kogenate Bayer** – liofilizat + solvent pr. sol. inj. i.v.) conţine factor VIII recombinant. *Ind.*: hemofilie tip A.

~ **Factor VIII + factor von Willebrand (Haemate P** – liofilizat + solvent ptr. sol. inj. sau perfuzabilă**; Immunate** – pulbere + solvent ptr. sol. inj. sau perfuzabilă**).** *Ind.*: hemofilie tip A; boala von Willebrand.

~ **Eptacog alfa activat (Novoseven®** – flacoane cu pulbere ptr. sol. perfuzabilă) conţine factor VIIa (= activat) recombinant. *Ind.*: în caz de sângerări masive în hemofilia cu inhibitori împotriva factorului VIII sau a factorului IX şi – profilactic – în intervenţii chirurgicale la bolnavii din aceste categorii.

~ **FEIBA (*factor eight by-pass activity)*** – pulbere + solvent ptr. sol. inj. i.v. *Ind.:* hemofilia tip A la care au apărut inhibitori ai factorului VIII (blocând activitatea acestuia) şi – în caz de intervenţie operatorie – la bolnavi cu hemofilie tip B la care au apărut inhibitori ai factorului IX (blocându-i astfel activitatea).

~ **Nonacog alfa activat (Benefix®** – pulbere + solvent ptr.sol. inj. i.v.) conţine factorul IX al coagulării (globulina antihemofilică B) recombinant. *Ind.*: sângerări sau intervenţii chirurgicale la bolnavii cu hemofilie tip B la care au apărut inhibitorii factorului IX (care îi blochează activitatea).

9.5. SOLUŢII MACROMOLECULARE SUBSTITUENTE DE PLASMĂ *[Plasma expander]*

[Cod ATC: B 05 AA]

Au *indicaţii* în şocul traumatic, şocul din pancreatita acută şi peritonită, şoc cardiogen, şoc toxico-septic, şoc în arsuri, coagulare intravasculară diseminată (CID) şi în special în şocul hipovolemic prin restaurarea volumului plasmatic. (***ATENŢIE***, în şocul hemoragic este necesară administrarea de sânge total; soluţiile macromoleculare NU au aport de elemente celulare sanguine, deci utilizarea lor nu ar face decât să înlocuiască temporar volumul de lichid plasmatic pierdut!). Preparate:

~ **Albumină umană** ***[Human albumin]*** – flacoane cu soluție perfuzabilă 5 %, 10 % sau 20 % *Ind.:* stări de hipoproteinemie; insuficiență hepatică acută; ciroză hepatică; sindrom nefrotic; arsuri; șoc operator sau traumatic.

~ **Dextran 40,** flacoane cu soluție perfuzabilă 10 % care conține macromolecule de dextran cu masa moleculară 40.000. Se prezintă în două variante: în soluție glucoză 5 % sau în soluție clorură de Na 0,9 % (ser fiziologic). *Ind.*: cele menționate mai sus plus tromboze, tromboflebite.

~ **Dextran 70,** flacoane cu soluție perfuzabilă 6 % conținând dextran cu masa moleculară 70.000, tot în două variante: în soluție glucoză 5 % sau în soluție clorură de Na 0,9 %. *Ind:* → Dextran 40.

~ **Poligelină (Haemaccel®),** flacoane cu soluție perfuzabilă 35 g ‰, conținând polipeptide obținute din degradarea gelatinei. *Ind.*: substituent de volum al plasmei.

~ **Hidroxietilamidon (Hetastarch)** se prepară din amidon bogat în amilopectină și are masa moleculară 450.000; printr-o reacție cu eter se obțin mai mulți radicali hidroxil. Produse comerciale: **Haes-steril®**, flacoane cu soluție perfuzabilă 6 %; **Venofundin®**, pungi de p.v.c. cu soluție perfuzabilă 6 %; **Voluven®**, pungi și flacoane cu soluție perfuzabilă 6 % și 10 %.

Farmacotoxicologie. Toate soluțiile macromoleculare substituente de plasmă pot declanșa febră, frisoane, greață, vărsături și reacții alergice până la șoc anafilactic. Sunt *contraindicate* în insuficiența cardiacă congestivă, în stări de hiperhidratare, în insuficiența renală acută.

10. MEDICAȚIA APARATULUI CARDIOVASCULAR
[Drugs to treat cardiovascular system disorders]

DEFINIȚII & EXPLICAȚII

Angioplastie coronariană transluminală percutanată [percutaneous transluminal coronary angioplasty = PTCA] = Procedeu invaziv folosit pentru desobstruarea unei artere coronare blocată de un trombus. Abordarea se face prin artera femurală cu un cateter de ghidare care este împins treptat, în sens cranial prin aortă, sub control radiologic, până la deschiderea uneia dintre arterele coronare. Se injectează mediul de contrast. După descoperirea sediului blocajului se introduce un nou cateter cu un balonaș gonflabil care comprimă obstacolul la peretele arterei coronare. Manevra se repetă până la lărgirea necesară a lumenului. Ulterior în locul afectat se poate plasa un stent care să asigure în continuare permeabilitatea lumenului.

Bloc atrioventricular (A-V) = disocierea contracțiilor ventriculare față de contracțiile atriale, astfel încât succesiunea normală (sistolă atrială urmată de sistolă ventriculară), nu mai există, cele două părți ale inimii având o activitate separată și independentă. Întotdeauna alura ventriculară, imprimată de nodulul atrio-ventricular – devenit independent în caz de bloc A-V – este mai lentă (ritm nodal = cca 40 contracții/minut) decât frecvența atrială condusă de nodulul sinusal (ritm sinusal = cca 60-70 contracții/minut).

By-pass → Bypass chirurgical al arterei coronare = «punte chirurgicală» = procedeu chirurgical putând fi: sau o derivare a arterei mamare interne stângi în ramura anterioară descendentă a a.coronare stângi; sau interpunerea unui segment din v.safenă internă, recoltat de la pacient și stabilind legătura între a.aortă (sau una dintre ramurile ei principale) și porțiunea din a.coronară situată imediat după obstrucție. Se reia astfel fluxul arterial în zona ischemiată din miocard, care apare în infarctul miocardic.

Electrocardiograma = înregistrarea grafică a variațiilor de potențial electric care iau naștere la suprafața corpului datorită activității inimii, sub forma

unei curbe cu deflexiuni semnificative pentru diferitele faze ale revoluției cardiace.

Enantiomeri = compuși chimici care au structură identică dar o configurație spațială diferită, spre exemplu unul apare ca imaginea în oglindă a celuilalt sau pot fi comparați cu mâna stângă și mâna dreaptă. ***ATENȚIE*** însă, au proprietăți biologice diferite!

Endotelina = neurohormon, puternic vasoconstrictor, cu rol în hipertrofia cardiacă.

Fosfodiesteraze = enzime celulare care hidrolizează esterii acidului fosforic, în special în miocard și în fibrele musculare netede din tunica medie a arterelor mici, menținând tensiunea arterială la valori ridicate.

Infarct miocardic (acut) = Afectarea unei zone din miocard prin întreruperea brutală a fluxului arterial, datorită obstruării unei ramuri coronariene cu un trombus sau un fragment dintr-o placă de aterom.. Se consideră că zona de infarct este alcătuită dintr-o porțiune centrală de necroză, înconjurată de o zonă de leziune, iar la periferie – zona de ischemie. În caz de evoluție nefavorabilă, zona de necroză este mai extinsă.

Potențial de acțiune = potențial bioelectric = potențialul electric al unui țesut excitat, exprimând diferența de tensiune electrică între zona excitată (potențialul nepropagat) și zona neexcitată a substanței vii (potențialul propagat). Valoarea medie = 40-90 mV.

Reacție lupoidă = apariția unei erupții cutanate asemănătoare celei din lupusul eritematos sistemic, însoțită uneori și de alte manifestări (articulare, renale) dar fără a avea în totalitate caracterele bolii și nici substratul ei. Este produsă de factori medicamentoși, toxici sau alergici.

Sindromul metabolic = asociere de simptome și date de laborator care, fără a realiza o boală, are o semnificație predictivă, arătând că există oricând posibilitatea instalării unei aterotromboze și ateroscleroze, cu producerea unei cardiopatii ischemice (chiar a unui infarct miocardic cu debut brutal și desnodământ fatal), a unui accident vascular cerebral de tip ischemic, a unei arteriopatii periferice grave etc. Cei 5 parametri care alcătuiesc sindromul metabolic → cap.8, § 8.1.4. SINDROMUL METABOLIC.

Sindromul WPW (Wolff-Parkinson-White) = tulburare de ritm cardiac datorită existenței congenitale (= din naștere) a unui fascicol suplimentar de țesut nodal (fascicolul Kent). Tulburarea constă în crize de tahicardie paroxistică și modificări caracteristice ale ECG.

Stent = un mic resort tubular introdus pe cale endoarterială în lumenul îngustat sau obliterat (prin trombus) al unei artere, pentru a menține acest lumen deschis și a asigura astfel permeabilitatea arterei.

TPSV = tahicardia paroxistică supraventriculară = tulburare a ritmului cardiac datorită reintrării repetate și foarte frecvente a stimulului de contracție la nivelul joncțiunii atrioventriculare. Ritmul este regulat dar extrem de rapid (150-200 contracții/minut). Pe traseul ECG lipsește unda P (unda care exprimă sistola atrială).

* * *

În structura miocardului există două tipuri de țesut:

~ **fibrele musculare striate ale miocardului**, unite între ele și alcătuind un sincițiu. Aceste fibre îndeplinesc funcția de contracție a inimii;

~ **țesutul embrionar (nodal)** cu rolul de producere ritmică a stimulului pentru contracție și de propagare a lui către fibrele contractile. Acest țesut

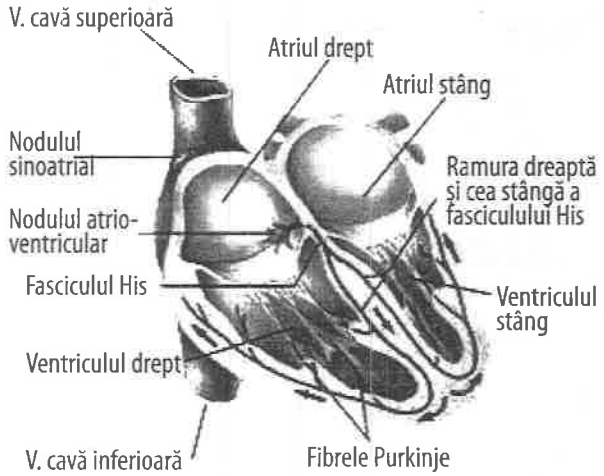


Fig.10.1. Sistemul excito-conductor al inimii (reprezentat prin țesutul nodal). Impulsul care comandă declanșarea contracției miocardului pornește de la nodulul sinoatrial (Keith-Flack) cu un ritm regulat de 60-70 /minut la adult. Se propagă prin musculatura atriilor pe anumite trasee (dar fără a avea pe această porțiune vreun fascicul propriu) până la nodulul atrioventricular (Aschoff-Tawara). De aici își continuă drumul prin fasciculul His care - după un scurt traseu – se divide în ramura dreaptă și ramura stângă, fiecare urmând fața corespunzătoare a septului interventricular. De la aceste două ramuri, impulsul trece prin rețeaua de fibre Purkinje (situată subendocardic) spre miocardul ventricular, comandând contracția (sistola) concomitentă a ambilor ventriculi.

este format – în ordinea producerii și transmiterii stimulului – din nodulul sinoatrial, nodulul atrio-ventricular, fasciculul His (cu ramura stângă și dreaptă, fiecare destinată ventriculului de partea respectivă) și rețeaua de fibre Purkinje situată subendocardic.

Insuficiența cardiacă congestivă se definește ca fiind incapacitatea cordului de a asigura irigația sanguină necesară organelor și țesuturilor, în condițiile unei întoarceri venoase normale. Vom folosi în continuare această terminologie (utilizată și în literatura medicală anglosaxonă), pentru a nu crea confuzie cu afecțiuni care îmbracă tabloul insuficienței cardiace dar au un alt mecanism și tratament diferit (ex.: pericardita exudativă cu o cantitate mare de lichid, realizând tamponada cordului).

10.1. CARDIOTONICE DIGITALICE (GLICOZIZII CARDIOTONICI)

[Digitalis (cardiac glycoside)] [Cod ATC: C 01 A]

10.1.1. DIGOXINA *[Digoxin]*

Este actualmente cardiotonicul numărul 1, utilizat în insuficiența cardiacă congestivă de orice etiologie.

Din gama, cândva largă de glicozizi digitalici, cea mai mare parte NU se mai folosesc în practica medicală curentă. S-au scos din uz toate preparatele din *Digitalis purpurea* (Degețelul roșu), rămânând ca agent terapeutic doar principalul reprezentant din *Digitalis lanata* (Degețelul lânos) și anume **digoxina**.

Ca mod de a acționa, toți glicozizii digitalici se fixează pe receptorii specifici de la nivelul miocardului, determinând ieșirea ionilor de K din celule, pătrunderea Na în locul lui și sporirea ionilor de Ca intracelulari. Acțiunile digoxinei (asemănătoare cu ale celorlalți glicozizi digitalici) asupra funcțiilor inimii sunt de stimulare a miocardului contractil (deci efecte pozitive) și de inhibare a țesutului nodal (= țesutul excitoconductor al inimii) (deci efecte negative). Ele pot fi astfel rezumate:

~ efect batomotrop pozitiv: de creștere a excitabilității inimii, favorizând automatismul și răspunsul la stimulii normali, fiziologici. Dintre aceștia, unii aparțin sistemului nervos vegetativ, reprezentat prin fibre simpatice și parasimpatice reunite în plexul cardiac iar alții sunt de natură hormonală (adrenalina, noradrenalina);

~ efect tonotrop pozitiv: de creștere a tonusului de bază al miocardului;

~ efect inotrop pozitiv: de creștere a forței de contracție a miocardului, mărind astfel performanța acestuia;

~ efect cronotrop negativ: de scădere a ritmului (frecvenței) cordului prin stimulare vagală, rezultând bradicardie și astfel economisind travaliul exagerat și obositor al miocardului, suprasolicitat în condiții patologice;

~ efect dromotrop negativ: de încetinire (până la blocare) a transmiterii impulsului de contracție de la atrii la ventricule, blocând astfel transmiterile patologice.

Pe cordul în insuficiență, aceste efecte sunt mai intense și tot odată benefice, determinând creșterea marcată a forței de contracție și a debitului cardiac, diminuarea tahicardiei, scăderea presiunii venoase sistemice.

Deoarece epurarea digoxinei se face prin rinichi, în toate cazurile cu insuficiență renală care – având și probleme cardiace, necesită tratament digitalic – doza de digoxin se micșorează proporțional cu scăderea clearance-ului la creatinină și intervalele dintre administrări se măresc, pentru a evita acumularea medicamentului în organism și efectele toxice de supradozare.

Farmacoterapie. Ind. digoxinei (și ale glicozizilor digitalici în general): insuficiență cardiacă congestivă; flutter și fibrilație atrială; tahicardie paroxistică supraventriculară; edem pulmonar acut acut cardiogen.

Farmacoepidemiologie. Contraindicații: cardiomiopatia restrictivă (fibroelastoza endocardică); cardiomiopatia hipertrofică obstructivă prin stenoză aortică subvalvulară; pericardită exudativă cu tamponada cordului; pericardită constrictivă; bradicardie < 50/minut; bloc atrioventricular.

Farmacografie. Există fiole injectabile i.m. sau i.v., comprimate a 0,25 mg; soluție orală (Lanoxin®) în picături.

Administrare. În insuficiența cardiacă congestivă decompensată se începe i.v. cu doza de saturare (digitalizare) rapidă în primele 24-28 ore (= doza de încărcare), divizată în 3 injecții la câte 8 ore; apoi se continuă cu doza de întreținere, reprezentând cca ¼ – 1/8 din doza de saturare rapidă, administrată per os, i.m. sau i.v. La doza de întreținere este de preferat calea orală, dacă nu există vreun obstacol care să împiedice folosirea ei [→ Tabelul 10.1.]

Farmacotoxicologie. Reacții adverse sunt importante, din acest motiv tratamentul cu digitalice se efectuează sub supraveghere medicală, cu numărarea pulsului de 2-3 ori/zi și cu monitorizarea ECG. Pot surveni grețuri, vărsături, diaree, extrasistole (produc palpitații), ritm bigeminat, bradicardie, blocuri ale inimii, modificări importante ale ECG. Intoxicația digitalică → cap.32. – TOXICOLOGIE (INTOXICAȚII ACUTE).

Tabelul 10.1 Unele proprietăți și posologia digoxinei

	Administrare per os	Administrare i.v.
Perioada de latență (până la începerea acțiunii)	1-2 ore	5-30 minute
Efectul maxim se instalează în	6-7 ore	1-3 ore
Durata efectului	4-8 zile	3 zile
Durata toxicității	Până în 2 zile	
Nivelul seric terapeutic ptr. adulți	0,8 – 2 ng/ml (= 1,02 – 2,56 nmol/l)	
Nivelul seric toxic ptr. adulți	Peste 3 ng/ml (= peste 3,84 nmol/l)	
Doza de saturare (digitalizare) rapidă = doza de încărcare, la adulți	Inițial 1 mg; apoi câte 0,50 mg la 8 ore (în total 3 doze/24 ore)	Inițial 0,50 mg; apoi câte 0,25 mg la 8 ore (3 doze/ /24ore)
Doza de întreținere adulți	0,125-0,50 mg/zi în priză unică	0,10 – 0,40 mg/zi în administrare unică i.v. sau i.m.
Dozele în insuficiența renală în funcție de clearance-ul creatininei (Cl cr)	La Cl cr de 10 – 50 ml/minut, doza zilnică se reduce la 25 % – 75 % din doza uzuală/ 24 ore și se administrează la intervalele obișnuite. Sau se pot administra dozele normale dar distanțate la câte 36 ore. La Cl cr < 10 ml/minut, doza zilnică se reduce la 10 – 25 % din doza /24 ore și se administrează la intervalele obișnuite. Sau se pot administra dozele normale dar spațiate la câte 48 ore.	

10.1.2. STRATEGIA TERAPEUTICĂ ÎN INSUFICIENȚA CARDIACĂ CONGESTIVĂ ACUTĂ

Tratamentul începe cu administrarea de urgență a dozei de saturare rapidă a digoxinei: 0,5 mg i.v. (dacă este un bolnav cu suferință renală, doza se micșorează proporțional cu scăderea Cl cr). Ulterior se continuă digitalizarea rapidă i.v., urmând ca după 24-48 de ore să se treacă la doza de întreținere. Concomitent se administrează furosemid, care este un diuretic puternic și cu efect saluretic, în doză de 20-40 mg i.v., continuându-se la 12 ore, apoi la 24 ore pe cale orală. Dacă bolnavul prezintă dispnee intensă, este cianotic sau gazometria indică scăderea saturației periferice în oxigen a sângelui, se introduce obligatoriu oxigenoterapie (pe mască, prin sondă nazo-traheală etc.).

Acumulările patologice de lichide cu volume foarte mari din pleură, pericard sau peritoneu (= ascită) trebuie evacuate, ele constituind un baraj considerabil în circulație.

Tratamentul medicamentos de primă intenție se completează cu un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) care facilitează travaliul cardiac și cu începerea tratamentului etiologic (care se adresează cauzei). Este indicată și asocierea

unui diuretic antagonist al aldosteronului și anume spironolactona care favorizează evacuarea mai rapidă a edemelor.

Poziția de repaus a bolnavului trebuie să fie tot timpul semișezândă, pentru a facilita respirația.

Alimentația constă în prima zi numai din mici cantități de lichide (ceai, suc de fructe, zeamă de supă de zarzavat fără sare și strecurată), luate la intervale de câteva ore.

10.2. STIMULENTE CARDIACE: AGENȚI ADRENERGICI ȘI DOPAMINERGICI, INHIBITORI AI FOSFODIESTERAZEI *[Cardiac stimulants]*

Aceste medicamente acționează asupra receptorilor β1-adrenergici din miocard dar și asupra unor receptori adrenergici situați în alte organe. Efectul lor este de stimulare și de intensificare a contracțiilor miocardice și de creștere a tonusului musculaturii netede din tunica medie a arterelor și arteriolelor.

~ **Adrenalină (epinefrină)** – fiole a 1 mg / 1 ml și stilou preumplut autoinjector ptr.o doză unică de 300 μg. Adrenalina acționează agonist (cu efect de stimulare) asupra următoarelor structuri:

– asupra receptorilor β1-adrenergici situați în țesutul miocardic și în țesutul excito-conductor al inimii, producând tahicardie și creșterea travaliului cardiac;

– asupra receptorilor α1-adrenergici, situați în musculatura netedă a arteriolelor din circulația sistemică, producând creșterea tensiunii arteriale;

– asupra receptorilor α2-adrenergici, situați în musculatura netedă a arteriolelor din circulația pulmonară, determinând creșterea presiunii arteriale în teritoriul pulmonar;

– asupra receptorilor β2-adrenergici, situați în musculatura netedă din peretele bronhiilor mici și bronhiolelor, producând dilatare bronșică (efect utilizat cândva în tratamentul crizei de astm bronșic, înainte de apariția bronhodilatatoarelor actuale selective).

Indicațiile adrenalinei: în reanimarea cardio-circulatorie (se administrează i.v. lent, după diluare); în asociere cu unele anestezice locale (administrare s.c.); în șocul anafilactic și edeme alergice masive (administrare s.c. repetată, sau i.v. după diluare). *Ctrind.*: administrarea i.m. (risc de necroză locală!).

~ **Noradrenalină (norepinefrină)** – fiole cu concentrat pentru soluție perfuzabilă i.v. Acțiune asemănătoare adrenalinei dar cu o intensitate mai mică. Se administrează în PEV după diluare în SG 5 %. *Ind.*: șoc traumatic, șoc neurogen, șoc toxico-septic.

~ **Dopamină** – fiole cu concentrat pentru soluție perfuzabilă i.v. Se comportă ca un agent agonist al receptorilor α- și β-adrenergici, acțiunea sa fiind însă diferită în funcție de doză. În doze mici este coronarodilatator și arteriolodilatator pentru vasele cerebrale și renale. În doze medii este cardiostimulent. În doze mari este vasoconstrictor al arteriolelor și venulelor. Administrare în PEV, după diluare prealabilă în SF sau SG 5 %. *Ind.*: șoc cardiogen, șoc traumatic, șoc septic. *Reacții adverse*: tahicardie, tulburări de ritm cardiac, HTA, vărsături.

~ **Dobutamină** – concentrat pentru soluție perfuzabilă i.v. Este agent agonist al receptorilor β1-adrenergici din miocard, producând tahicardie și creșterea travaliului cardiac. Administrare numai în PEV, după diluare prealabilă în SG 5 % sau SF. *Ind.*: miocardite, infarct miocardic, șoc cardiogen, șoc septic. *Reacții adverse*: la fel → Dopamina.

~ **Midodrină (Gutron®)** – comprimate. Agonist al receptorilor α1-adrenergici din arteriolele periferice, crescând tonusul arteriolelor și rezistența periferică. *Ind.*: hipotensiune arterială esențială, ortostatică, postoperatorie, postpartum sau în convalescență; incontinență urinară prin hipotonia sfincterului vezical. *Ctrind.:* HTA, hipertrofie de prostată, hipertiroidism. *Reacții adv.*: dureri precordiale, tulburări de ritm cardiac, retenție acută de urină.

~ **Efedrină** – comprimate și fiole a 1 ml sol. 5 % (= 50 mg/fiolă). Are acțiune agonistă asupra receptorilor adrenergici α și β, producând stimularea SNC, a aparatului respirator, a cordului, a musculaturii netede din vasele sanguine, a sfincterelor din tubul digestiv. *Ind.*: hipotensiunea arterială apărută în cursul anesteziei generale sau al rahianesteziei. (Înainte de era bronhodilatatoarelor β2-adrenergice selective era utilizată și în criza de astm bronșic).

~ **Milrinon (Unacor®)** – concentrat ptr.soluție inj. i.v. Este un inhibitor al fosfodiesterazei din miocard și din tunica musculară a vaselor, având efect inotrop pozitiv și vasodilatator. *Ind.:* insuficiența cardiacă congestivă.

~ **Levosimendan (Simdax®)** – concentrat ptr. soluție perfuzabilă. Are acțiune inotrop pozitivă și vasodilatatoare. *Ind.*: insuficiență cardiacă congestivă.

10.3. MEDICAMENTE ANTIARITMICE
[Antiarrhythmic agents] [Cod ATC: C 01 B]

Tulburările de ritm cardiac includ:

~ **aritmii de origine sinusală**: stimulul de contracție pornește din nodulul sino-atrial (cum este și normal) dar ritmul este complet modificat (ex.: tahicardia sinusală, bradicardia sinusală);

~ **aritmii provocate de apariția unor focare ectopice** (= heterotope, adică anormal situate) de generare a stimulilor de contracție miocardică. Din această

categorie fac parte extrasistolele atriale și cele ventriculare, flutterul atrial, fibrilația atrială precum și tahicardia paroxistică supraventriculară (TPSV), tahicardia paroxistică nodală și cea ventriculară.

~ **aritmii prin tulburări de conducere** (întârziere) a stimulilor de contracție a miocardului: bloc sinoatrial, bloc atrioventricular.

Principala investigație în aritmii este electrocardiograma (ECG), singura care permite diagnosticul de înaltă precizie a tulburării de ritm cu localizarea ei precum și urmărirea evoluției sub tratamentul adecvat sau – dacă este cazul – postoperator. ECG este necesară și în cursul tratamentului cu digoxină, ale cărei reacții adverse includ, în primul rând, modificări ale ritmului cardiac.

Medicamentele antiaritmice acționează asupra circulației ionilor prin canalele membranare. Influxul (pătrunderea în celulă) de ioni de Na și Ca produce depolarizarea membranară, generând potențialul de acțiune a fibrelor miocardice. Repolarizarea are loc prin efluxul (ieșirea din celulă) a ionilor de potasiu. Clasificarea antiaritmicelor (după Vaughan-Williams → Tabelul 10.2), este făcută după acțiunea lor electrofiziologică dar unele preparate dintre cele „clasice", NU mai apar în nomenclatorul medicamentelor din ultimul an (→ NOTA de sub tabelul 10.2)

10.3.1. ANTIARITMICE CLASA I A

Acestea prelungesc durata potențialului de acțiune

~ **Chinidina** (comprimate), izomer al chininei, este cea mai veche ca utilizare dintre ele. Ea scade permeabilitatea membranară pentru ionii de Na, realizând o stabilizare a membranei. Are efecte batmotrop, inotrop și dromotrop negative.

Farmacoterapie. Ind. chinidinei: flutter atrial, fibrilație atrială, extrasistole atriale frecvente.

Farmacoepidemiologie. Ctrind.: tahicardii ventriculare; bloc atrioventricular; insuficiență cardiacă congestivă; endocardită lentă; hipertiroidism.

Farmacotoxicologie. Reacții adverse: numeroase, putând produce tulburări chiar din partea inimii (bloc atrioventricular și extrasistole ventriculare); cinconism (fenomene toxice minore la persoanele cu idiosincrazie la derivații chininei).

10.3.2. ANTIARITMICE CLASA I B

Sunt substanțe care reduc durata potențialului de acțiune.

~ **Lidocaina (xilina)** – fiole pentru uz cardiologic ptr. inj.i.v. sau PEV, este principala substanță (***ATENȚIE***, a se deosebi de lidocaina [xilina] utilizată prin infiltrare pentru anestezie locală și regională!).

Farmacoterapie. Ind. lidocainei: extrasistole ventriculare; tahicardii ventriculare; aritmii prin supradozare digitalică.

Farmacoepidemiologie. Ctrind.: bloc atrioventricular; insuficiență cardiacă; insuficiență hepatică; alergie specifică.

Farmacotoxicoogie. Reacții adverse: somnolență; convulsii tonico-clonice.

10.3.3. ANTIARITMICE CLASA I C

Substanțele din această clasă nu modifică durata potențialului de acțiune. Ele sunt reprezentate prin două medicamente:

~ **Propafenonă (Rytmonorm®)** – comprimate filmate și fiole ptr.i.v. sau PEV.

Farmacoterapie. Ind.: Extrasistole și tahiaritmii supraventriculare și ventriculare; sindrom WPW.

Farmacoepidemiologie. Ctrind.: insuficiență cardiacă gravă, șoc cardiogen, bradicardie, tulburări de conducere, tulburări pulmonare obstructive.

Farmacotoxicologie. Reacții adverse: agravarea insuficienței cardiace, vărsături, amețeli, confuzie, tulburări extrapiramidale.

~ **Flecainida. (Tambocor®)** – comprimate. Efect dromotrop negativ.

Farmacoterapie. Ind. flecainidei: tahicardie paroxistică supraventriculară; prevenirea flutterului atrial și a fibrilației atriale.

Farmacoepidemiologie. Ctrind.: bloc atrioventricular; infarct miocadic recent; șoc cardiogen.

Farmacotoxicologie. Reacții adverse numeroase: palpitații; tahicardie; aritmii; hipotensiune arterială; dispnee; cefalee; anxietate; parestezii; amețeli; depresie; somnolență; tulburări vizuale; vărsături; diaree.

10.3.4. ANTIARITMICE CLASA A II-A

Sunt antagoniste ale receptorilor beta-adrenergici.

~ **Propranolol** (comprimate), care este beta-blocant adrenergic neselectiv, se situează în această clasă [→ cap.6. MEDICAȚIA SISTEMULUI NERVOS VEGETATIV].

Farmacoterapie. Ind. propranololului: tahicardii și aritmii supraventriculare; extrasistole atriale și ventriculare; HTA; cardiomiopatie hipertrofică obstructivă; crize hipoxice din tetralogia Fallot; profilaxia crizelor de migrenă.

Farmacoepidemiologie. Ctrind.: bradicardie; insuficiență cardiacă; bloc atrioventricular; hipertensiune pulmonară; astm bronșic; hipoglicemie; ulcer gastroduodenal; ischemii periferice.

Farmacotoxicologie. Reacții adverse: astenie; hipotensiune arterială; bradicardie; bronhospasm în crize de tip astmatiform; agravarea insuficienței cardiace.

10.3.5. ANTIARITMICE CLASA A III-A

Sunt inhibitoare potențiale ale fluxului potasic.

~ **Amiodarona** (comprimate și fiole ptr. inj.i.v.) prezintă mai multe *indicații:* tahicardii atriale și ventriculare; flutter atrial și fibrilație atrială; extrasistole atriale și ventriculare; pre- și postinfarct miocardic.

Farmacoepidemiologie. Ctrind. amiodaronei: bradicardii; bloc atrioventricular; distiroidii; sarcină.

Farmacotoxicologie. Reacții adverse: bradicardie sinusală; greață; hepatită; ataxie; tremor; fibroză pulmonară.

10.3.6. ALTE ANTIARITMICE *[Other antiarrhythmics]*

Antiaritmicele din clasa a IV-a sunt inhibitoare ale fluxului calcic.

~ **Verapamil (Isoptin®)** – comprimate filmate, fiind un blocant selectiv al canalelor de calciu cu efecte cardiace directe, se încadrează aici, având următoarele *indicații:*

tahicardie paroxistică supraventriculară; sindrom WPW; tahicardii ventriculare; flutter și fibrilație atrială; extrasistole; HTA ușoară și medie; cardiomiopatie hipertrofică obstructivă. A se vedea și → § 10.4.4. BLOCANTE SELECTIVE ALE CANALELOR DE CALCIU CU EFECTE CARDIACE DIRECTE.

Din alte grupe de medicamente, următoarele au proprietăți antiaritmice:

Digoxina, glicozid digitalic care este pe de o parte batmotrop, tonotrop și inotrop pozitiv, pe de altă parte cronotrop și dromotrop negativ. *Indicații., ctrind., reacții adverse* → § 10.1. CARDIOTONICE DIGITALICE (GLICOZIZII CARDIOTONICI).

Adenosina restabilește ritmul sinusal normal în TPSV, unde are *indicația* majoră. Ca *reacții adverse:* greață; bronhospasm; dispnee; bradicardie.

ATENȚIE! Ținând seama de numeroasele reacții adverse, unele cu risc vital, administrarea medicației antiaritmice se face, la inițierea tratamentului oral și la orice administrare i.v., numai în spital, sub supravegherea medicală a unui personal cu experiență și cu monitorizare a manifestărilor clinice, a pulsului și a ECG. Se va ține seama de contraindicațiile și precauțiile prevăzute în prospectele care însoțesc medicamentul (prospectele trebuie citite în totalitate!), se va urmări evitarea numeroaselor incompatibilități ale acestor medicamente [→ cap.30. REACȚII ADVERSE (EFECTE SECUNDARE) ALE MEDICAMENTELOR și cap.31. INTERACȚIUNI ȘI INCOMPATIBILITĂȚI MEDICAMENTOASE] și se va opri medicația la apariția reacțiilor adverse importante. Orice modificări în schema terapeutică se fac cu aceleași precauții.

Tabelul 10.2. Clasificarea medicamentelelor antiaritmice (după Vaughan-Williams, cu unele modificări)

Clasa antiaritmicelor	D.C.I. a medicamentului	Denumiri comerciale și forme de prezentare	Efecte secundare
Clasa I A (prelungesc durata potențialului de acțiune)	Chinidină sulfat	Chinidină sulfat (comprimate)	Diaree, vărsături, fotofobie tinnitus, rash, extrasistole ventriculare, bloc atrioventricular, anemie, trombocitopenie
Clasa I B (reduc durata potențialului de acțiune)	Lidocaină	Xilină (fiole ptr. inj.i.v.) de uz cardiologic	Stare de confuzie, convulsii, stop respirator
Clasa I C (NU modifică durata potențialului de acțiune)	Flecainidă	Tambocor® (comprimate)	Greață, vărsături, dispnee, palpitații, aritmii, hipotensiune arterială, amețeli
	Propafenonă	Propafenonă (comprimate); Rytmonorm® (comprimate, fiole ptr. inj.i.v. lent sau în PEV)	Vărsături, constipație, hipotensiune ortostatică, tulburări extrapiramidale.
Clasa a II-a	Propranolol	Propranolol (comprimate)	Bradicardie, insuficiență cardiacă, bloc atrioventricular, bronhospasm, hipotensiune arterială *Obs.* Este β-blocant adrenergic neselectiv, *ctrind.* în astmul bronșic și în insuficiența cardiacă
Clasa a III-a	Amiodaronă	Amiodaronă (comprimate); Cordarone® (comprimate)	Tulburări tiroidiene, fibroză pulmonară, hepatită, microdepozite corneene, fotosensibilitate
	Sotalol	Sotalol; Darob® (comprimate);	Fatigabilitate, bradicardie, exacerbarea aritmiei ventriculare *Obs.* Este β2-blocant neselectiv
Clasa a IV-a	Verapamil	Verapamil; Isoptin® (compr., compr.filmate cu eliberare prelungită)	Bradicardie, astenie, cefalee, amețeli, insuficiență cardiacă, hipotensiune arterială, constipație
	Diltiazem	Diltiazem SR Rompharm (caps. cu elib. prelungită) Dilzem® (comprimate)	Astenie, cefalee, amețeli, somnolență, edeme periferice, bradicardie

(continuare în pagina următoare)

Tabelul 10.2. *(continuare)*

Clasa antiaritmicelor	D.C.I. a medicamentului	Denumiri comerciale și forme de prezentare	Efecte secundare
Cu efecte combinate din clasa I B, clasa a II-a și clasa a IV-a	Dronedarona	Multaq 400 (comprimate filmate)	Insuficiență cardiacă, bradicardie, diaree, vărsături, erupții cutanate
Cu efecte combinate din clasa I-a și a III-a	Vernakalantum	Brinavess (concentrat ptr. soluție perfuzabilă)	Cefalee, amețeli, hipotensiune arterială, vărsături

NOTĂ. Cu titlu informativ, următoarele antiaritmice, existente în schemele terapeutice din anii precedenți, NU mai apar în nomenclatorul de medicamente 2016: procainamidă (Pronestyl®), disopiramidă (Rythmodan®), mexiletină (Mexitil®), tocainidă, bretiliu, adenosină (Adenocor®).

Tabelul 10.3. Vasodilatatoare coronariene

Clasificare după durata de acțiune	Grupa chimică	D.C.I.	Denumiri comerciale și forme de prezentare	Observații
Agenți coronarodilatatori cu durată de acțiune scurtă	Nitrați organici	Nitroglicerină	Nitroglicerină (compr. și compr. s.l.) Lenitral® (soluție perfuzabilă i.v.)	*Ind.*: criza acută de angor pectoris, se administrează la intervale diferite în funcție de nevoie
		Nitroglicerină aerosoli sublinguali	Nitromint® (spray s.l.)	
		Izosorbid dinitrat (ISDN) sublingual	Cordil® (spray sublingual; comprimate s.l.)	
Agenți coronarodilatatori cu durată de acțiune prelungită	Nitrați organici	Izosorbid dinitrat (ISDN) oral	Isodinit® (comprimate; compr. cu eliberare prelumgită)	*Indicați* în perioadele intercritice
		ISDN cu acțiune prelungită	Dinicord Retard (capsule cu eliberare prelungită)	
		Izosorbid mononitrat (ISMO) oral	Mononitron® EP (compr.filmate cu eliberare prelungită)	
		Nitroglicerină plasture tegumentar	Nitroderm TTS® (sistem transdermic, se aplică dimineața, se îndepărtează seara la culcare); Deponit NT 10® (sistem transdermic)	
		Unguent cu nitroglicerină 2 %		
		Pentaeritril tetranitrat	Nitropector® (comprimate)	

10.4. MEDICAMENTE INDICATE ÎN CARDIOPATIA ISCHEMICĂ *[Drugs used in ischemic heart disease]*

Importanța acestei grupe de medicamente pentru epoca noastră reiese din incidența, mereu în creștere, a cardiopatiei ischemice, adică a categoriei de suferințe cardiace (unele de mare gravitate și cu desnodământ letal rapid) produse de tulburări ale circulației arteriale coronariene, care pot ajunge rapid la suprimarea fluxului arterial către inimă. Inima, organ cu activitate permanentă, necesită în mod neîntrerupt un aport corespunzător de sânge oxigenat, pe care numai cele două artere coronare i-l pot furniza (a.coronară dreaptă și a.coronară stângă, care sunt primele două ramuri ale arterei aorte, imediat după emergența acesteia din ventriculul stâng al inimii).

10.4.1. VASODILATATOARE CORONARIENE

[Coronary vasodilators] [Cod ATC: C 01 D]

Indicațiile majore ale vasodilatatoarelor coronariene sunt: angina pectorală stabilă (care răspunde prompt la aceste medicamente), angina pectorală instabilă (care răspunde mai lent și inconstant), stadiul de preinfarct miocardic și unele forme de infarct miocardic (acut).

~ **Nitroglicerina** are efect coronarodilatator rapid dar de scurtă durată (exceptând formele de nitroglicerină cu eliberare prelungită). Ea se poate administra sublingual (comprimate s.l. și spray oral), per os (comprimate), în PEV lentă sau sub formă de sistem transdermic (plasture care asigură o absorbție lentă și de durată a substanței).

~ **Pentaeritril tetranitrat (Nitropector®** – comprimate), preparat tot pe bază de nitrați organici, are o perioadă de latență mai lungă până la instalarea efectului dar și o acțiune prelungită.

~ **Izosorbid dinitrat** are proprietăți asemănătoare nitroglicerinei. Se prezintă sub formă de comprimate și comprimate cu eliberare prelungită.

~ **Izosorbid mononitrat (Mononitron®** – comprimate cu eliberare prelungită).are o durată de acțiune mai lungă față de dinitrat.

Pentru detalii privind vasodilatatoarele coronariene → Tabelul 10.3.

10.4.2. BETA-BLOCANTE ADRENERGICE INDICATE ÎN CARDIOPATIA ISCHEMICĂ CRONICĂ *[Beta-adrenergic blockers used in chronic ischemic heart disease]*

Beta-blocantele, având acțiune simpatolitică (= opusă sistemului vegetativ simpatic), exercită efecte în general inhibitoare asupra funcțiilor cronotropă,

Tabelul 10.4. Vasodilatatoare coronariene administrabile i.v. și substanțe inotrop pozitive utilizate în infarctul miocardic

Medicamentul	Comentarii
Nitroglicerină	Ameliorează perfuzia sanguină a zonei de miocard ischemiat
Nitroprusiat de sodiu	Vasodilatator mai puternic dar ameliorează fluxul sanguin coronarian în mai mică măsură decât nitroglicerina. Sub tratament > 24 ore sau în insuficiența renală se vor urmări eventualele semne de intoxicație cu tiocianat (vedere încețoșată, tinnitus, delir).
Dobutamină	Produce creșterea debitului cardiac, scăderea presiunii capilare pulmonare, dar nu crește TA.
Dopamină	Indicat numai dacă pacientul este hipotensiv (în acest caz este preferabil dobutaminei). Efectul hemodinamic este în funcție de doză: < 5 μg/kgc/minut crește fluxul sanguin renal; între 2,5-10 μg/kgc/minut este inotrop pozitiv; > 10 μg/kgc/minut este vasoconstrictor.
Amrinonă	Inotrop pozitiv și vasodilatator. Poate fi asociat cu dobutamină sau cu dopamină. Poate produce trombocitopenie.
Milrinonă	***Atenție***, poate produce aritmii ventriculare

Tabelul 10.5. Betablocante adrenergice indicate în cardiopatia ischemică cronică și în hipertensiunea arterială primară (= HTA esențială)

Grupa farmacologică	D.C.I. a medicamentului	Denumiri comerciale și forme de prezentare	Observații
Agenți beta-blocanți neselectivi	Propranolol	Inderal®; Propranolol (comprimate)	*Ctrind.*: insuficiență cardiacă; astm bronșic
	Sotalol	Darob® (comprimate);	Este blocant al canalelor de potasiu, întârziind repolarizarea ventriculară
Agenți beta-1 blocanți selectivi	Atenolol	Atenolol; Atenocor® (comprimate);	Administrare orală în priză unică/ 24 ore
	Betaxolol	Lokren® (comprimate filmate)	*Ind.*: profilaxia crizelor de angină pectorală
	Bisoprolol	Concor® (comprimate filmate)	
	Metoprolol	Betaloc® (comprimate); Metoprolol (comprimate, fiole inj.)	
	Nebivolol	Nebilet® (comprimate)	

batmotropă, tonotropă, inotropă și dromotropă ale miocardului. Ele sunt în majoritate și antihipertensive. Unele dintre ele se comportă selectiv față de receptorii β1-adrenergici, altele sunt neselective.

~ **Betaxolol (Lokren)** – comprimate filmate → 10.5.5. BETABLOCANTE ADRENERGICE β1- SELECTIVE; tabelele 10.5 și 10. 8.

~ **Bisoprolol (Concor®)** – comprimate filmate → Idem

Farmacotoxicologie. Efecte secundare ale beta-blocantelor adrenergice: bradicardie (mai puțin cele care au și acțiune beta-agonistă); insuficiență cardiacă congestivă; bronhospasm (mai puțin la agenții beta-1 selectivi); disconfort gastrointestinal; scăderea toleranței la glucoză sau chiar agravarea diabetului zaharat; impotență.

10.4.3. INHIBITORI AI ENZIMEI DE CONVERSIE A ANGIOTENSINEI (ECA) INDICAȚI ÎN CARDIOPATIA ISCHEMICĂ CRONICĂ *[Angiotensin conversion enzyme inhibitors used in chronic ischemic heart disease]*

Medicamentele din această grupă, blocând enzima de conversie a angiotensinei (ECA), împiedică transformarea angiotensinei I (care este inactivă) în angiotensina II (care este activă, contribuind astfel la menținerea ridicată a tensiunii arteriale). *Ind.:* HTA; insuficiență cardiacă: infarct miocardic (în anumite condiții); nefropatie diabetică cu proteinurie importantă. Tabelul 10.6 prezintă inhibitorii ECA folosiți în prezent.

Tabelul 10.6. Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei I (ECA) indicați în cardiopatia ischemică cronică și în hipertensiunea arterială primară (= HTA esențială)

D.C.I. a medicamentului	Denumiri comerciale și forme de prezentare	Observații
Captopril	Captopril (comprimate)	*Efecte secundare:* hipotensiune arterială, angioedeme, erupții cutanate, tuse, creșterea ureei sanguine, hiperkaliemie. Cu excepția fosinoprilului, dozele trebuie reduse la bolnavii cu insuficiență renală.
Cilazapril	Pipredo (comprimate filmate)	
Enalapril	Enap® (comprimate, fiole inj. sau perfuzabile)	
Lisinopril	Tonolysin® (comprimate)	
Benazepril	Cibacen® (comprimate filmate)	
Fosinopril	Monopril® (comprimate)	
Perindopril	Prestarium® (compr.filmate; compr. oro-dispersabile)	
Quinapril	Accupro® (comprimate filmate)	
Ramipril	Tritace® (comprimate)	
Trandolapril	Gopten® (capsule)	

10.4.4. BLOCANTE SELECTIVE ALE CANALELOR DE CALCIU CU EFECTE CARDIACE DIRECTE *[Calcium channel blockers with direct cardiac effect]*

[Cod ATC: C 08 D]

Ca mod de acțiune, ele intervin asupra țesutului nodal din miocard dar și asupra fibrelor miocardice (totuși cu mai mică intensitate). Efectul asupra vaselor este mai slab, acest domeniu revenind blocantelor selective ale canalelor de calciu cu efecte principale vasculare → 10.5.7.

Cele două principale blocante cu efecte cardiace directe sunt, din punct de vedere al structurii chimice:

10.4.4.1. Derivați de fenilalchilamină

~ **Verapamil (Isoptin®** – comprimate filmate), acționează asupra sistemului excitoconductor al miocardului; scade frecvența cardiacă (= cronotrop negativ), debitul cardiac și TA; are în plus efect inotrop negativ și dromotrop negativ. *Ind.*: extrasistole, tahicardie supraventriculară, flutter și fibrilație atrială; perioada postinfarct miocardic; HTA moderată. De menționat că se utilizează și în profilaxia migrenei.

Ctrind.: insuficiență cardiacă, șoc cardiogen, hipotensiune arterială, bradicardie. *Reacții adv.:* bradicardie, hipotensiune arterială, edeme declive; cefalee, amețeli, somnolență.

10.4.4.2. Derivați de benzotiazepină

~ **Diltiazem (Dilzem®** – comprimate). Este coronarodilatator. *Ind.*: angina pectorală; HTA.

10.4.5. STRATEGIA TERAPEUTICĂ ÎN INFARCTUL MIOCARDIC

– Repausul strict la pat, altădată recomandat pentru o perioadă foarte lungă, este astăzi restrâns la 48-72 de ore, după care, progresiv și cu mare prudență, bolnavului îi sunt permise foarte mici deplasări și mișcări ușoare.

– Împotriva durerii intense, un opioid natural (morfina) sau unul de sinteză (tramadol, fortral).

– Coronarodilatatoare: un produs pe bază de nitroglicerină.

– Un β-blocant adrenergic: neselectiv (propranolol, sotalol) sau selectiv (atenolol, bisoprolol, betaxolol, metoprolol).

– Un antitrombotic: acenocumarol sau o heparină standard i.v. sau cu greutate moleculară mică s.c., acestea din urmă indicate în infarct miocardic fără unda Q patologică pe ECG (o asemenea modificare patologică semnificând zonă întinsă de necroză a miocardului).

– Un antiagregant plachetar: clopidogrel, ticlopidin, acid acetilsalicilic, prasugrel sau ticagrelor.

Tabelul 10.8. Clasificarea medicației antihipertensive

Clasa de medicamente după modul de acțiune	Grupa	D.C.I.	Unele denumiri comerciale și forme de prezentare
Antiadrenergice cu acțiune centrală	Metildopa	Metildopa	Dopegyt® (comprimate)
	Agoniști ai receptorilor imidazolici	Clonidină	Clonidină (comprimate)
		Rilmenidină	Rilmenidina Teva (comprimate)
Antiadrenergice cu acțiune periferică	Antagoniști ai receptorilor α1-adrenergici (vasodilatatoare arteriolare)	Prazosin	Minipress (comprimate) *NOTĂ.* NU mai apare în nomenclatorul român de medicamente 2016
		Doxazosin	Cardura® XL (comprimate cu eliberare modificată)
	Antagoniști ai receptorilor endotelinei	Bosentan	Tracleer® (comprimate filmate)
		Ambrisentan (derivat al acidului propionic)	Volibris® (comprimate filmate)
β-blocante adrenergice	β-blocante neselective	Propranolol	Propranolol (comprimate)
	Combinații ale β-blocantelor neselective	Distonocalm = alcaloizi din rădăcină de belladona + alcaloizi din secara cornută + propranolol + amital (compr. filmate) *ATENȚIE*, NU mai apare în nomenclatorul medicamentelor din ultimii ani	
	β1-blocante selective	Atenolol	Atenocor® (comprimate)
		Betaxolol	Lokren® (comprimate filmate)
		Bisoprolol	Concor® (comprimate filmate)
		Metoprolol	Betaloc® (compr.filmate)
		Nebivolol	Nebilet® (comprimate)
	Antiadrenergice β-blocante neselective având în plus și acțiune α-blocantă	Carvedilol	Coryol® (comprimate)

(continuare în pagina următoare)

Tabelul 10.8. *(continuare)*

Clasa de medicamente după modul de acțiune		Grupa	D.C.I.	Unele denumiri comerciale și forme de prezentare
Blocante ale canalelor de calciu		Blocante selective ale canalelor de calciu cu efecte principale vasculare	Amlodipină	Amlohexal® (comprimate); Norvasc® (compr.; capsule)
			Felodipină	Plendil® (comprimate cu eliberare prelungită)
			Nifedipină	Adalat CR® (compr.cu elib.modificată)
			Nitrendipină	Lusopress® (comprimate)
		Blocante selective ale canalelor de calciu cu efecte cardiace directe	Verapamil	Isoptin® (compr.filmate).
			Diltiazem	Diltiazem; Dilzem® (compr. și compr. cu eliberare prelungită)
Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA)			Benazepril	Cibacen® (compr. filmate)
			Captopril	Captopril (comprimate)
			Enalapril	Enap® (comprimate)
			Fosinopril	Monopril® (comprimate)
			Lisinopril	Tonolysin® (comprimate)
			Perindopril	Prestarium® (comprimate)
			Ramipril	Tritace® (comprimate)
			Trandolapril	Gopten® (capsule)
Antagoniști ai agiotensinei II		Antagoniști specifici ai receptorilor AT 1 ai angiotensinei II	Candesartan cilexetil	Atacand® (comprimate)
			Losartan	Cozaar® (compr.filmate)
			Valsartan	Diovan® (compr.filmate; sol.orală)
Diuretice	De intensitate redusă	Tiazide	Hidroclorotiazidă	Nefrix® (comprimate)
		Sulfonamide cu efect diuretic	Indapamid	Tertensif® (compr.cu eliberare prelungită)
	Puternice (de ansă)	Sulfonamide cu efect diuretic	Furosemid	Furosemid (compr.; fiole ptr.inj. i.v. lent)
	Economizoare de potasiu	Antagoniști ai aldosteronului (antialdosteronice)	Spironolactonă	Spironolactona Arena (capsule)
Inhibitori ai reninei			Aliskiren	Rasilez® (comprimate filmate)
Vasodilatatoare musculotrope		Nitroprusiat de sodiu		Administrare i.v. foarte lent, cu injectomatul

~ **Bosentan (Tracleer®),** având calitatea de antagonist al endotelinei, scade rezistența vasculară sistemică și pe cea din teritoriul pulmonar. *Ind.*:hipertensiunea arterială pulmonară primitivă.

~ **Ambrisentan (Volibris®),** alt antagonist al receptorilor endotelinei are aceleași *indicații* ca bosentan. Se administrează oral, într-o priză unică /24 ore.

10.5.4. BETABLOCANTE ADRENERGICE NESELECTIVE *[Unselective adrenergic beta-blocking agents]*

Acționează prin scăderea tonusului simpatic periferic, a debitului cardiac și a secreției de renină. În această categorie se includ:

~ **Propranolol**. (comprimate): simpatolitic cu efect antihipertensiv, bradicardizant, antiaritmic, antianginos dar având importante *reacții adverse*: agravare a unei eventuale insuficiențe cardiace și reactivare a astmului bronșic; în plus este hipoglicemiant. *Ind.:* HTA moderată, crize de angină pectorală, unele tulburări de ritm cardiac (face parte dintre agenții antiaritmici clasa a II-a); stări de anxietate, sindrom de abstinență la alcoolici; profilaxia migrenei.

~ **Sotalol (Darob®** – comprimate) β-adrenolitic neselectiv și blocant al canalelor de potasiu. Face parte și dintre agenții antiaritmici clasa a III-a. *Ind.*: fibrilație atrială cronică, aritmii ventriculare; perioada postinfarct miocardic. ***ATENȚIE,*** în practică NU este indicat în tratamentul HTA (deși farmacologic aparține unui grup de substanțe cu acțiune antihipertensivă!)

10.5.5. BETABLOCANTE ADRENERGICE β1-SELECTIVE *[β1-selective adrenergic blockers]*

Datorită efectelor favorabile multiple, sunt frecvent utilizate. Trebuie menționate însă și unele *reacții adverse*: bradicardie, hipotensiune arterială, sindrom Raynaud; bronhospasm (reactivarea crizelor de astm bronșic); hipoglicemie; astenie, depresie, insomnia; impotență.

Din această grupă fac parte:

~ **Atenolol (Atenocor).** *Ind.:* HTA, profilaxia crizelor de angină pectorală cronică stabilă; stări de anxietate; sindrom de abstinență la alcoolici; profilaxia migrenei. Administrare orală în priză unică /24 ore.

~ **Betaxolol (Lokren)** are o mare cardioselectivitate. *Ind.:* HTA, profilaxia crizelor de angină pectorală cronică stabilă. Administrare orală în priză unică /24 ore.

~ **Bisoprolol (Concor®)** se livrează ca atare dar și în combinații (cu hidroclorotiazidă sau cu amlodipină). *Ind.*: HTA, profilaxia crizelor de angină pectorală cronică stabilă, insuficiență cardiacă cronică. Administrare orală în priză unică /24 ore, dimineața.

~ **Metoprolol (Betaloc®)** blochează cel mai intens receptorii β1 din miocard. *Ind.*: HTA, profilaxia crizelor de angină pectorală, infarct miocardic, unele aritmii cardiace, insuficiență cardiacă cronică; profilaxia crizelor de migrenă.

~ **Nebivolol (Nebilet®)**. Administrare orală în priză unică /24 ore.

10.5.6. BETABLOCANTE ADRENERGICE CU ACȚIUNE α-BLOCANTĂ *[β-adrenergic blockers with α-blocking action]*

~ **Carvedilol (Miocarvil®** – comprimate). Din structura substanței fac parte doi enantiomeri [→ DEFINIȚII & EXPLICAȚII], unul dintre ei fiind α-blocant, celălalt β-blocant neselectiv. *Ind.*: HTA esențială, cardiopatie ischemică cronică, insuficiență cardiacă cronică. *R.adv.* numeroase: cardiace, nervoase, digestive, respiratorii, metabolice, tulburări de micțiune.

Administrarea medicamentului se face în 2 prize /zi iar dozele sunt progresive.

10.5.7. BLOCANTE SELECTIVE ALE CANALELOR DE CALCIU CU EFECTE PRINCIPALE VASCULARE *[Calcium channel blockers as antihypertensive agents]* [Cod ATC: C 08 C]

Aceste medicamente, prin vasodilatație arteriolară, scad rezistența periferică și TA în circulația sistemică. Ele au și acțiune asupra miocardului (de tip simpatolitic) dar mult mai slabă, iar asupra țesutului nodal (sistemul excitoconductor a inimii) cea mai slabă. Exemple:

~ **Amlodipină (Norvasc®** – comprimate și capsule) este coronarodilatator, vasodilatator sistemic și antihipertensiv. *Ind:* HTA esențială, angină pectorală stabilă cronică. *Ctrind.*: insuficiență cardiacă post-infarct miocardic, șoc cardiogen, angină pectoral instabilă.

~ **Felodipină (Plendil®** – comprimate cu eliberare prelungită). Aceleași *indicații* și *contraindicații* ca mai sus. Doza inițială se administrează într-o priză unică /24 ore.

~ **Nifedipină (Adalat®** – comprimate cu eliberare modificată) *indicat* în HTA, angina pectorală; tulburări de motilitate esofagiană, spasm al cardiei. Aceleași indicații ca mai sus. *Reacții adverse*: cefalee, amețeli, astenie, stare de depresie și confuzie; palpitații, tahicardie, edeme retromaleolare.

10.5.8. INHIBITORI AI ENZIMEI DE CONVERSIE A ANGIOTENSINEI (ECA) *[Angiotensin conversion enzime inhibitors (ACEI)]* [Cod ATC: C 09 A]

Sunt substanțe care împiedică transformarea angiotensinei I (substanță inactivă) în angiotensina II (substanță intens arterioloconstrictoare, deci menținând o TA crescută) [→ Fig. 4.1.].

Ind.: HTA; insuficiență cardiacă (în asociere cu diuretice), infarct miocardic (după perioada acută); nefropatie cu proteinurie (inclusiv la diabetici). *R.adv.*: hipotensiune arterială; agravarea insuficienței renale; tuse, bronhospasm; hiperkaliemie, hiponatremie; erupții cutanate, angioedem. Câteva medicamente aparținând acestei grupe:

~ **Captopril** (comprimate). Interacționează cu alcoolul. Administrare orală, inițial în 1-2 prize /24 ore, ulterior în 2-3 prize /24 ore.

~ **Enalapril** (**Enap**® – comprimate; fiole ptr. inj. i.v. și PEV). *Ind.*: HTA, insuficiență cardiacă cronică. Se prezintă și sub formă de fiole inj. i.v. și PEV indicate în criza de HTA paroxistică.

~ **Ramipril** (**Tritace**® – comprimate). Aceleași indicații ca la captopril. *Indicat* și ca agent profilactic la bolnavii care prezintă factori de risc cardiovascular: antecedente familiale de boli cardiovasculare, diabet zaharat, obezitate, sedentarism, tabagism, alimentație dezechilibrată, hipercolesterolemie, hiperlipemie, sindromul metabolic.

10.5.9. ANTAGONIȘTI AI ANGIOTENSINEI II *[Angiotensin II antagonists]*

[Cod ATC: C 09 C]

Blochează receptorii angiotensinei II [→ Fig. 4.1.], acționând deci sinergic cu inhibitorii ECA. Aparțin cu toții grupei **sartani**. Aici se includ:

~ **Candesartan** (**Atacand**® – comprimate). Administrare orală în priză unică /24 ore.

~ **Losartan** (**Cozaar**® – comprimate filmate), *indicat* în HTA cu hipertrofie ventriculară stângă și în insuficiența cardiacă cronică. Administrare orală în priză unică /24 ore.

~ **Valsartan** (**Diovan**® – comprimate filmate și soluție orală). *Ind.*: HTA (în priză unică /24 ore), insuficiență cardiacă cronică (în 2 prize /24 ore), postinfarct miocardic (în 2 prize / 24 ore, începând după 12 ore de la instalarea infarctului).

10.5.10. DIURETICE CU EFECT *ANTIHIPERTENSIV* *[Antihypertensive diuretics]*

Sunt indicate începând din treapta a II-a a tratamentului HTA, fiind introduse înaintea celorlalte medicamente antihipertensive [→ 10.6. STRATEGIA TERAPEUTICĂ ÎN HTA ESENȚIALĂ (HTA PRIMARĂ) și → Fig. 10.3]

Acționează prin scăderea volemiei și depleția (descărcarea din organism) de sodiu.

~ **Hidroclorotiazidă** (**Nefrix**® – comprimate).

~ **Furosemid** (comprimate și fiole inj. i.v. lent) diuretic de ansă, din grupa sulfonamidelor, cu acțiune rapidă și efect saluretic intens. Crește și eliminarea urinară de potasiu.

~ **Indapamid** (**Tertensif**® – comprimate filmate cu eliberare prelungită), sulfonamidă cu acțiune diuretică moderată.

~ **Spironolactonă** (comprimate), antagonist al aldosteronului și economisitor de potasiu.

Pentru detalii → Cap.12.1. DIURETICE

10.5.11. INHIBITORI AI RENINEI *[Renin inhibitors]*

[Cod ATC: C 09 X]

Renina este o proteină cu acțiune enzimatică, secretată de celulele juxtaglomerulare din rinichi direct în sânge. Secreția este stimulată de scăderea TA, de hipovolemie, de diminuarea aportului sanguin către rinichi, de creșterea în volum a parenchimului renal. Rolul reninei în echilibrul TA este foarte important: ea determină secreția de angiotensinogen de către ficat; acesta este un hormon peptidic inactiv care se transformă rapid în angiotensina I (tot inactivă). Sub acțiunea enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) angiotensina I

Tabelul 10.9. Antagoniști ai canalelor de calciu (blocante selective) indicați în HTA

Medicamentul (D.C.I.)	Denumiri comerciale și forme de prezentare	Reacții adverse	Observații
Verapamil	Cordamil®; Isoptin® (comprimate filmate, fiole inj.)	Hipotensiune arterială; bradicardie; bloc atrioventricular; insuficiență cardiacă; constipație; creșterea nivelului de digoxină	Ambele produse aparțin de fapt blocantelor selective ale canalelor de calciu cu efecte cardiace directe. Din acest motiv sunt *indicate* numai în HTA ușoară și medie.
Verapamil preparat retard	Isoptin SR® (comprimate retard)		
Diltiazem	Dilzem® (compr.; compr. cu eliberare prelungită)	Hipotensiune arterială; edeme declive; bradicardie; bloc atrioventricular. Erupții cutanate: eritem, urticarie	
Nifedipină	Adalat CR®; Nifedipin Terapia (comprimate cu eliberare prelungită)	Hipotensiune arterială; tahicardie; edeme periferice; cefalee; eritem.	Aceste trei produse aparțin blocantelor selective ale canalelor de calciu cu efecte principale vasculare. Din acest motiv indicația lor de primă alegere este HTA.
Amlodipină	Amlohexal®; Norvasc® (comprimate, capsule)	Sunt agenți cu cel mai mic efect inotrop negativ	
Felodipină	Auronal®; Plendil® (compr. filmate cu eliberare prelungită)		

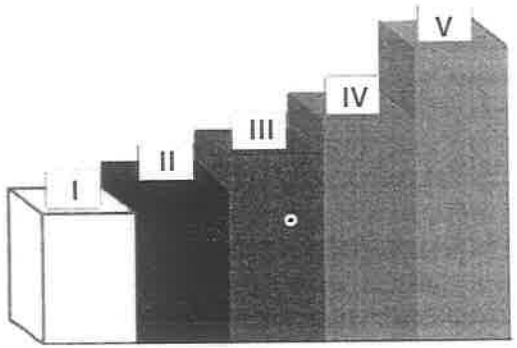


Fig.10.2. Abordarea terapeutică "în trepte" a HTA esențiale (HTA primară) ține seama de stadiul ei de gravitate și de răspunsul la medicația administrată. Treapta I – tratamentul nefarmacologic; II – inițierea tratamentului medicamentos antihipertensiv (un diuretic sau/și un β-blocant adrenergic); III – administrarea unui al doilea antihipertensiv; IV – se adaugă un al treilea antihipertensiv, dintr-o clasă diferită; V - se înlocuiesc medicamentelor care nu au dat rezultat și se introduce unul dintr-o clasă diferită. La treptele superioare, asocierea folosește trei antihipertensive, mai rar patru.

trece în angiotensina II, factor activ în creșterea și menținerea crescută a tensiunii arteriale. Reprezentantul grupei de inhibitori ai reninei:

~ **Aliskiren (Rasilez®** – comprimate filmate), *indicat* în HTA esențială. Administrare orală în priză unică /24 ore.

10.5.12. VASODILATATOARE DIRECTE (MUSCULOTROPE) *[Directly vasodilating agents]*

Acționează direct asupra tunicii musculare netede a arteriolelor, determinând relaxarea ei. Se utilizează din această grupă

~ **Nitroprusiat de sodiu** (soluție), *indicat* în urgențele hipertensive și în hipertensiunea malignă, administrat i.v. lent (prin injectomat).

10.5.13. COMBINAȚII ALE MEDICAMENTELOR ANTIHIPERTENSIVE *[Combined antihypertensive agents]*

[Cod ATC: C 09 DA & C 09 DB]

Industria farmaceutică realizează următoarele combinații:

10.5.13.1. Antagoniști ai angiotensinei II + diuretice

~ **Hyzaar®** = losartan + hidroclorotizidă (comprimate filmate).

~ **Valsartan Hidroclorotiazida Torrent** = valsartan + hidroclorotiazidă (compr.filmate).

~ **Irbesartan Hidroclorotiazida Torrent** = irbesartan + hidroclorotiazidă (compr.filmate)

~ **Atacand Plus** = candesartan + hidroclorotiazidă (comprimate)

~ **Telmisartan / Hidroclorotiazida Terapia** = telmisartan + hidroclortiazidă (comprimate)

10.5.13.2. Antagoniști ai angiotensinei II + blocante ale canalelor de calciu

~ **Copalia** = valsartan + amlodipină (comprimate filmate)

~ **Twynsta®** = telmisartan + amlodipină (comprimate filmate)

~ **Tenloris** = losartan + amlodipină (comprimate filmate).

10.5.14. PRODUSE NATURISTE ANTIHIPERTENSIVE

~ **Visilife Omega – capsule** conține acizi grași nesaturați tip omega-3 (existenți și în uleiul de pește).

~ **Visilife Health** – capsule conținând un ulei cu structură biochimică asemănătoare cu cea acizilor omega-3 cu acțiune hipolipemiantă, hipocolesterolemiantă și antiaterogenă.

10.6. STRATEGIA TERAPEUTICĂ ÎN HTA ESENȚIALĂ (HTA PRIMARĂ) → Fig. 10.3

I. În stadiul I (HTA ușoară) se începe cu abordare nefarmacologică: limitarea lichidelor și restricție de sare în alimentație; interzicerea alcoolului, fumatului, cafelei; activitate fizică ușoară sub control medical, menținerea greutății sub control. Evaluarea altor factori de risc cardiovascular. În absența beneficiului se trece la treapta imediat superioară.

II. Se introduce un diuretic (indapamid = Tertensif®; hidroclorotiazidă = Nefrix® sau furosemid) sau un blocant al canalelor de calciu cu efecte principale vasculare (amlodipin = Norvasc®; nifedipin = Adalat sau felodipin = Plendil®). În absența beneficiului se trece la treapta III.

III. Se adaugă un β-blocant adrenergic neselectiv (propranolol sau sotalol) sau selectiv (atenolol; bisoprolol = Concor®; metoprolol = Betaloc®; nebivolol = Nebilet®). În lipsa beneficiului se trece la treapta superioară.

IV. Se adaugă un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (captopril; enalapril = Enap®; perindopril = Prestarium®; lisinopril = Tonolysin). Dacă nu apare beneficiul se trece la treapta următoare.

V. Se administrează două din antihipertensivele enumerate la treptele anterioare și se adaugă al treilea, un antagonist (blocant) al angiotensinei II (losartan = Talosan® sau Cozaar®; valsartan = Avassan®; candesartan = Atacand®). Regimul de viață și cel dietetic vor fi mai severe.

Tabelul 10.10. Medicamente indicate în tratamentul hipertensiunii maligne și al crizei paroxistice de HTA (preparatele aparțin la diferite grupe farmacologice și chimice)

Medicamentul (D.C.I.)	Denumiri comerciale și forme de prezentare	Reacții adverse	Observații
Nitroprusiat de sodiu	Nitropress® (soluție ptr. PEV)	Hipotensiune arterială. După 24 de ore atenție la intoxicația cu tiocianați (tinitus, încețoșarea vederii; stare mentală alterată)	Se va efectua monitorizarea TA, pentru evitarea fluctuațiilor rapide ale acesteia
Nitroglicerină	Lenitral® (soluție perfuzabilă i.v.)	Hipotensiune arterială; cefalee	
Enalapril	Enap® (fiole ptr. inj. i.v. și PEV)	Angioedem; hiperkaliemie	

11. MEDICAȚIA DERMATOLOGICĂ
[Integumentary system agents]

DEFINIȚII & EXPLICAȚII

Acnee = dermatoză cu etiologie multiplă, produsă în urma unor dereglări a secreției glandelor sebacee. Cea mai frecventă, acneea vulgară (juvenilă), se manifestă sub forma de secreție seboreică excesivă, prezența de comedoane (→ v. mai jos) și apariția de papulopustule în urma inflamației și suprainfectării comedoanelor.

Comedon = dop de keratină și sebum la orificiul unui folicul pilosebaceu, prezentând un punct negru la suprafață (keratina oxidată). Exprimat prin apăsare, se exteriorizează având aspectul unui „viermișor filiform alb".

Condiloame acuminate = veruci genitale = mici tumorete la nivelul organelor genitale datorite infecției active cu virusurile papilloma umane (*HPV – human papilloma virus*), cu transmitere sexuală.

* * *

NOTĂ. În acest capitol, dintre antibiotice și chimioterapice antibacteriene, dintre antivirotice și dintre corticosteroizi vor fi prezentate, în general, numai medicamentele folosite în aplicații locale pe piele sau pe mucoase (topice). Medicamentele utilizate pe cale sistemică, în diferite boli dermatologice, sunt descrise la capitolele respective, adică:

pentru antibiotice și chimioterapice antibacteriene, antivirotice și antifungice de uz sistemic → cap.15 – PRODUSE ANTIINFECȚIOASE DE UZ SISTEMIC;

pentru corticosteroizi de uz sistemic → cap.14 – HORMONI PENTRU ADMINISTRARE SISTEMICĂ;

pentru antihistaminice → cap.25 – MEDICAȚIA ANTIALERGICĂ.

Principalele **forme farmaceutice** sub care se prezintă medicamentele de uz dermatologic sunt:

~ soluții pentru uz extern, în care substanța activă se găsește dizolvată în apă;

~ suspensii pentru uz extern, forme lichide în care substanța activă este foarte fin divizată, dar nefiind dizolvată, are tendința să se depună pe fundul recipientului. De aceea ele trebuie agitate înainte de folosire;

~ emulsiile sunt forme lichide conținând substanțe care nu se dizolvă între ele (frecvent, în compoziția lor intră grăsimi dispersate în particule fine);

~ unguentele conțin substanța activă încorporată în grăsimi moi;

~ cremele sunt emulsii de ulei în apă;

~ pastele conțin pulberi în concentrație de cel puțin 25 % suspendate într-un unguent;

~ linimentele sunt preparate galenice lichide sau semisolide cu aspect limpede sau lăptos;

~ gelurile sunt preparate semisolide și cu oarecare elasticitate, conținând baze hidrofile și apă;

~ pulberile sunt forme solide care se prezintă sub forma unor particule foarte fine. Se folosesc la pudraje;

~ spray-urile sunt flacoane mici, conținând lichid sub presiune. Prin apăsare acesta este proiectat sub formă de aerosoli;

~ șampoanele se folosesc pentru pielea acoperită cu păr.

11.1. MEDICAMENTE ANTIINFECȚIOASE DE UZ TOPIC DERMATOLOGIC *[Antiinfectious agents for topical use in dermatology]*

Aceste preparate cuprind antibiotice și chimioterapice antibacteriene, antifungice și antivirotice prezentate sub diferite forme: soluții pentru uz extern, unguente, creme, geluri, toate putând fi utilizate numai local, pe diferitele leziuni cutanate [→ Tabelul 11.1.]

11.1.1. ANTIBIOTICE ȘI CHIMIOTERAPICE ANTIBACTERIENE DE UZ TOPIC *[Antimicrobial agents for topical use]* [Cod ATC: D 06]

~ **Acidul fusidic (Fucidin®** – cremă și unguent) Este un antibiotic de tip steroidian, acționând prin blocarea sintezei de proteine bacteriene la nivelul ARN de transfer. Activ pe *Staphylococcus aureus* și *Staphylococcus epidermidis*, și având o bună pătrundere în toate straturile pielii, este *indicat* în infecții cutanate cu acești germeni.

~ **Unguent cu tetraciclină 3%.** Antibiotic cu spectru larg, utilizat în aplicații locale de 2-3 ori /zi.

~ **Baneocin**: asociație neomicină + bacitracină (pulbere ptr.uz cutanat și unguent)

~ **Sulfadiazină (Dermazin®** – cremă): chimioterapic *ind.* în plăgi și arsuri suprainfectate, în escare.

11.1.2. ANTIVIROTICE PENTRU APLICAȚII LOCALE *[Antiviral agents for topical use]* [Cod ATC: D 06 BB]

~ **Aciclovir (Zovirax®** – cremă 5 %) *ind.* în herpes cutanat și genital; zona zoster.

~ **Podofilotoxină (Condyline®** – soluție ptr. uz cutanat) *ind.* în condiloame acuminate externe, în aplicații strict locale.

11.1.3. CLASIFICAREA DERMATOMICOZELOR (DERMATOFITOZELOR) DUPĂ LOCALIZARE:

~ **Tinea capitis** = pilomicoze = micozele pielii păroase a capului, incluzând:

- trichofiția pielii păroase, produsă de *Tricophyton tonsurans* sau de *Tr.violaceum*;
- microsporia, produsă de *Microsporum aoudouini* sau de *M.canis* (contractat de la câine);
- favus, produs de *Trichophyton schőnleini* (este urmat de alopecie definitivă).

~**Tinea corporis:** micozele pielii glabre de pe trunchi, gât și membre, reprezentată prin trichofiția pielii glabre, produsă de *Trichophyton rubrum* sau de *Tr.verrucosum.*

~**Tinea faciei** = micoza feței, inclusiv a pleoapelor, produsă de *Trichophyton mentagrophytes* sau de *Tr.rubrum.*

~**Tinea manum** (asociată frecvent cu tinea pedis) = micoza palmelor, produsă de *Trichophyton rubrum* sau de *Epidermophyton floccosum.*

~ **Tinea cruris (tinea inguinalis)** = epidermofiția inghinală, produsă de *Epidermophyton floccosum* sau de *Trichophyton rubrum.*

~**Tinea pedis** = micoze ale piciorului, cu localizare interdigitală, subdigitală și plantară produse de *Trichophyton mentagrophytes interdigitale* sau de *Epidermophyton floccosum.*

~**Tinea unguium** = onicomicozele = micoze ale unghiilor, produse de *Trichophyton rubrum* sau de. *Epidermophyton floccosum.*

~**Tinea versicolor** = pitiriazis versicolor, produs de o levură, *Malassezia furfur.* Este o keratomicoză, cu localizarea parazitului în stratul cornoc al epidermului, fiind cea mai superficială dermatomicoză.

11.1.4. ANTIFUNGICE PENTRU APLICAȚII LOCALE *[Antimycotic agents for topical use]* [Cod ATC: D 01 A]

~ **Natamicină (Pimafucin®** – cremă). Activ față de *Candida albicans, Cryptococcus neoformans, Histoplasma capsulatum, Trichomonas vaginalis* (acesta este un protozoar flagelat)

Tabelul 11.1. Clasificarea medicamentelor antiinfecțioase de uz dermatologic cu aplicații topice

Clasa	D.C.I. a substanței active	Denumiri comerciale și forme de prezentare	Indicații	Observații
Antibiotice de uz topic	Tetraciclină	Tetraciclina ATB (unguent)	Piodermite ușoare	
	Acid fusidic	Fucidin® (cremă, unguent)	Piodermite cu stafilococ	Există și gel oftalmic
	Neomicină + bacitracină	Baneocin® (pulbere, unguent)	Infecții cutanate cu germeni gram-pozitivi (foliculite, impetigo) și gram-negativi	
Chimioterapice de uz topic	Sulfadiazină	Dermazin® (cremă)	Arsuri sau plăgi suprainfectate; escare. Activ pe stafilococ, Pseudomonas, E. coli, bacil Proteus, Klebsiella, Candida	
Antivirotice de uz topic	Aciclovir	Aciclovir (cremă); Zovirax® (cremă)	Herpes cutanat și genital; keratită herpetică; zona zoster	Există ptr. uz sistemic: comprimate; flacoane ptr. PEV. Ptr. uz oftalmologic: Zovirax® ung. oftalmic
Antifungice de uz topic	Natamicină	Pimafucin® (cremă)	Candidoze cutanate, ungheale și genitale; trichomoniază	
	Clotrimazol	Clotrimazol (sol.uz ext., cremă); Canesten® (cremă)	Micoze ale pielii cu diferiți fungi; candidoză genitală	Toate sunt active în special pe genurile: *Candida, Epidermophyton, Microsporum, Trichophyton.* Unele și pe alți fungi, având și acțiune antibacteriană
	Miconazol	Miconazol nitrat (cremă); Gynozol® (capsule moi vaginale)	Candidoze cutanate și genitale	
	Ketoconazol	Ketoconazol (cremă); Nizoral® (cremă)	Diferite micoze cutanate, micoze ale pliurilor și ale degetelor de la picioare	
	Bifonazol	Biazol® (cremă)	Candidoze; infecții cu dermatofite și levuri	Spectru antifungic larg
	Fenticonazol	Lomexin® (cremă)	Candidoze cutanate; dermatofitozele pielii glabre; pitiriazis versicolor	
	Ciclopirox	Dafnegin® (cremă vaginală cu aplicator); Kitonail (lac medicinal ptr. unghii)	Diferite micoze cutanate și genitale; pitiriasis versicolor; onicomicoze	
	Terbinafin	Terbinafina (cremă, spray cutanat); Lamisil® (sol.ptr. uz ext., cremă, gel)	Micoze cutanate grave și onicomicoze grave	Există și comprimate ptr. uz intern (tratament sistemic)

~ **Clotrimazol (Canesten®** – cremă 1 %). Activ față de genurile *Epidermophyton, Microsporum, Tricophyton, Candida, Aspergilus;* față de *Coccidioides immitis* și *Histoplasma capsulatum.*

~ **Miconazol** (cremă 2 %). Aproape același spectru antifungic precum clotrimazol și în plus activ pe *Malassezia furfur* (agentul dermatomicozei numită pitiriazis versicolor).

~ **Ketoconazol (Nizoral®** – cremă 2 %). Activ față de genurile *Candida, Torula, Cryptococcus, Blastomyces, Geotrychum, Epidermophyton.*

~ **Bifonazol (Canespor®** – cremă 1 % și soluție ptr. uz cutanat). Spectru antifungic larg.

~ **Terbinafin (Lamisil®** – gel 1 %, soluție cutanată 1 %, cremă 1 %). *Ind.:* onicomicoze; intertrigo genital sau crural; intertrigo interdigital.

11.2. ANTIFUNGICE PENTRU UZ SISTEMIC ÎN DERMATOLOGIE
[Antimycotic agents for systemic use]

[Cod ATC: D 01 B]

Dintre **antifungicele de uz sistemic** folosite în dermatologie (și care se asociază întotdeauna cu cele de uz topic) trebuie menționate:

~ **Griseofulvina** (administrare orală);

~ **Terbinafina (Lamisil®** – comprimate). *Ind.:* onicomicoze severe cu *Tricophyton, Microsporum canis, Epidermophyton floccosum.*

~ **Fluconazol (Diflucan®** – capsule, pulbere ptr.suspensie orală, soluție perfuzabilă). Derivat de triazol, activ față de *Candida, Cryptococcus neoformans.*

Fig. 11.1. Două antimicotice utilizate în tratamentul sistemic al dermatomicozelor. În stânga, Griseofulvin, medicament mai vechi și cu o toxicitate ridicată; în dreapta, fluconazol (Diflucan®), antifungic modern cu numeroase indicații în majoritatea micozelor indiferent de localizare (inclusiv în meningita criptococozică)

~ **Itraconazol** (capsule). Derivat de triazol, *indicat* în candidoze cu diferite localizări, aspergiloză, histoplasmoză, blastomicoză.

~ **Ketoconazol** (administrare orală). Derivat de imidazol, activ față de genurie *Candida, Torula, Blastomyces, Histoplasma, Geotrichum, Epidermophyton, Cryptococcus.*

11.3. CORTICOSTEROIZI DE UZ TOPIC DERMATOLOGIC
[Corticosteroids as integumentary sistem agents]

[Cod ATC: D 07]

În dematologie, pentru uz local, se folosesc atât corticosteroizi livrați sub formă simplă, cât și corticosteroizi în combinații cu diferite antibiotice, antifungice sau antikeratozice [→ Tabelul 11.2.].

11.4. ANTISEPTICE ȘI DEZINFECTANTE PENTRU PIELE
[Antiseptics and disinfectants for integumentary system]

[Cod ATC: D 08]

Preparatele din această grupă trebuie să nu aibă efecte toxice sau iritante asupra tegumentelor. Vechea tinctură de iod, foarte răspândită cândva, NU se mai folosește, având efecte iritante. În locul ei a apărut produsul în care iodul este legat de un compus organic: **povidon iodat (Betadină®)** [→ Tabelul 11.3].

11.5. PRODUSE PENTRU PLĂGI ȘI ULCERE ALE PIELII
[Products for wounds and cutaneous ulcer]

[Cod ATC: D 03]

Aceste produse au diferite indicații, unele dintre ele folosindu-se și în arsuri, diverse inflamații ale pielii, ulcerații, escare de decubit [→ Tabelul 11.4].

11.6. MEDICAMENTE ANTIPSORIAZICE
[Antipsoriasis agents] [Cod ATC: D 05]

Există antipsoriazice de uz local și antipsoriazice de uz sistemic [→ Tabelul 11.5.]

Tabelul 11.2. Corticosteroizi de uz topic folosiți în dermatologie

Grupa	D.C.I.	Denumiri comerciale și forme de prezentare	Indicații	Observații
Corticosteroizi simpli pentru uz topic	Hidrocortizon	Hidrocortizon (unguent)	Dermatoze alergice (eczema, prurit)	Corticosteroid cu potență slabă (grupa I)
	Hidrocortizon butirat	Locoid® (cremă, soluție cutanată, emulsie cutanată)	Eczemă de contact, dermatită atopică, lichen	Corticosteroid cu potență moderată (grupa a II-a)
	Betametazonă	Betaderm (cremă, unguent)	Dermatite de contact, psoriazis	Corticosteroizi puternici (grupa a III-a)
	Fluocinolon acetonid	Fluocinolon acetonid (unguent)	Dermatite de contact; dermatoze alergice; neurodermite; psoriazis; LES	
	Fluocortolon	Ultralan® = fluocortolon pivalat + flucortolon caproat (unguent, cremă)	Eczeme; dermatite de contact; neurodermite; psoriazis; lichen plan; arsuri gr. I.	
	Clobetazol	Dermovate® (cremă, unguent, soluție cutanată)	Psoriazis palmo-plantar; neurodermite; lichen	Corticosteroid foarte puternic (grupa a IV-a)
Corticosteroizi combinați cu un antibiotic sau cu un antifungic pentru uz topic	Prednisolon + antibiotic	Neopreol® = prednisolon + neomicină + ulei de pește (unguent)	Arsuri gr.I și II; radiodermite; escare; ulcere varicoase	
	Triamcinolon acetonid	Triamcinolon S (plus clorchinaldol – unguent, cremă)	Eczeme infectate	
	Triamcinolon + antibiotic	Nidoflor® = triamcinolon acetonid + nistatin + neomicină (unguent)	Dermatoze alergice; intertrigo bacterian sau micotic; perionichii	Conține și antifungic (nistatin)
	Fluocinolon + antibiotic	Fluocinolon N = fluocinolon acetonid + neomicină (ung., cremă)		

Tabelul 11.3. Antiseptice și dezinfectante pentru piele (uz exclusiv topic)

Grupa chimică	D.C.I.	Denumiri comerciale și forme de prezentare	Indicații	Observații
Derivați de iod	Povidon iodat	Betadine® – sol.uz ext. 10 %; unguent 10 %; ovule vaginale; săpun chirurgical	Plăgi; arsuri; infecții cutanate; antisepsie preoperatorie	Sol. 7,5 % folosită ptr. antisepsia personalului din blocul operator
Biguanide & amidine	Clorhexidină (în combinație)	Dermobacter® (= clorhexidină + benzalconiu) – sol. cutanată	Plăgi cutanate; irigații ale vezicii urinare; antisepsia pielii preoperator	Utilizat și pentru dezinfecția instrumentarului medical, cateterelor etc.
Compuși cuaternari de amoniu	Benzalconiu clorid	Dettolmed – spray cutanat, sol.uz ext.	Curățirea antiseptică a plăgilor superficiale	O singură utilizare în 24 de ore.
Preparate pe bază de mușețel	Extract Chamomillae	Romazulan® (= extr.Chamomillae flos + guaiazulen) – sol. uz ext. dar și intern	Procese inflamatorii ușoare, nesupurative. Aplicații sub formă de prișnițe, spălături, băi parțiale, clisme.	Se folosește și ptr.uz intern, mai diluat, sub formă de ceai

Tabelul 11.4. Produse folosite pentru plăgi și ulcere ale pielii

Grupa	D.C.I.	Denumiri comerciale și forme de prezentare	Indicații	Observații
Produse cicatrizante	Dexpantenol (component al vitaminei B_5 = acid pantotenic)	Panthenol spray (spumă cutanată)	Plăgi; arsuri; radiodermite; ulcere cronice ale pielii	Există și unguent, cremă, soluție ptr. uz extern
	Becaplermin	Regranex® (gel cutanat)	Ulcer cutanat diabetic cronic; ulcere de cauză neuropată	Ctrind.: ulcer cutanat cronic suprainfectat
	Bromelaine	Nexobrid® (pulbere, gel cutanat)	Agent debridant ptr. îndepărtarea escarelor în arsuri de gradul II și III	
	Combinație de hemoderivat deproteinizat de sânge de vițel	Actovegin® (unguent, cremă, gel)	Ulcer varicos; escare de decubit; radiodermite	Utilizat și profilactic

Tabelul 11.5. Medicația în psorizis

Mod de utilizare	Substanțe în compoziție	Denumiri comerciale și forme de prezentare	Observații
Antipsoriazice de uz local	Calcipotriol + betametazonă	Daivobet® (unguent, gel)	
	Fluocinolon acetonid + alantoină – dimetilsulfoxid + propilenglicol	Asorian® (soluție cutanată)	Ind. și în eczeme
Antipsoriazice de uz sistemic	Retinoizi: acitretinum	Neotigason® (capsule)	Analog aromatic de sinteză al acidului retinoic

11.7. PRODUSE ANTIACNEICE *[Antiacne agents]*

[Cod ATC: D 10]

11.7.1. ANTIACNEICE DE UZ SISTEMIC *[Antiacne agents for systemic use]*

~ **Isotretinoin (Roaccutane®** – capsule moi), preparat din grupa retinoizilor cu efect inhibitor asupra bacteriei *Propionibacterium acnei* și de scădere a secreției glandelor sebacee, este *indicat* în acneea severă. *R.adv.* numeroase, printre care anemie, neutropenie, trombocitopenie, artralgii, mialgii.

11.7.2. ANTIACNEICE DE UZ TOPIC (aplicații locale pe piele) *[Antiacne agents for topical use]*

~ **Acidul azelaic (Skinoren®** – cremă și gel) este antihiperkeratozic, comedonolitic și inhibitor al bacteriei *Propionibacterium acnei.*

~ **Eritromicină** în combinații cu isotretinoin sau cu acetat de zinc (soluții uz ext.)

~ **Clindamicină** în combinații cu tretinoin sau cu peroxid de benzoil (geluri).

12. MEDICAȚIA APARATULUI URINAR
[Drugs for the the urinary tract]

DEFINIȚII & EXPLICAȚII

Diabet insipid retrohipofizar = eliminarea patologică a unei cantități foarte mari de urină (poliurie până la 20 de litri /24 de ore!), din cauza deficitului de hormon antidiuretic secretat de hipotalamus. Acest hormon este apoi stocat și eliberat din hipofiza posterioară printr-un mecanism de feed-back, determinând retroabsorbția apei din tubii contorți distali și din tubii colectori. În diabetul insipid, densitatea urinii este foarte mică, iar aspectul ei, ca apa.

Diabet insipid nefrogen = eliminarea patologică a unei cantități mari de urină cu densitate scăzută (hipostenurie) sau egală (izostenurie) cu a plasmei deproteinizate, fenomen care survine în insuficiența renală cronică compensată în primele stadii. Reprezintă de fapt mecanismul prin care rinichiul, fiind afectat, își pierde la început funcția de concentrație, apoi și pe cea de diluție și compensează (temporar) deficitul funcțional prin cantitatea mai mare de urină eliminată.

* * *

12.1. DIURETICE
[Diuretic agents]

Diureticele sunt medicamente care – prin diferite mecanisme – favorizează și intensifică formarea urinii, crescând astfel diureza. Indicațiile lor majore sunt bolile în care organismul, supraîncărcat de apă, are nevoie de o stimulare a funcției renale pentru eliminarea acestui surplus. Odată cu apa, unele dintre diuretice cresc și eliminarea de electroliți (sodiu, clor, unele și potasiu) care pot fi și ei reținuți în țesuturi, în anumite stări patologice. Dintre afecțiunile care beneficiază de efectele diureticelor fac parte boli cardiovasculare, boli renale, boli hepatice cu retenție hidrosalină. Din acest motiv, diureticele apar codificate cu litera **C** și în unele lucrări apar la medicația aparatului cardiovascular.

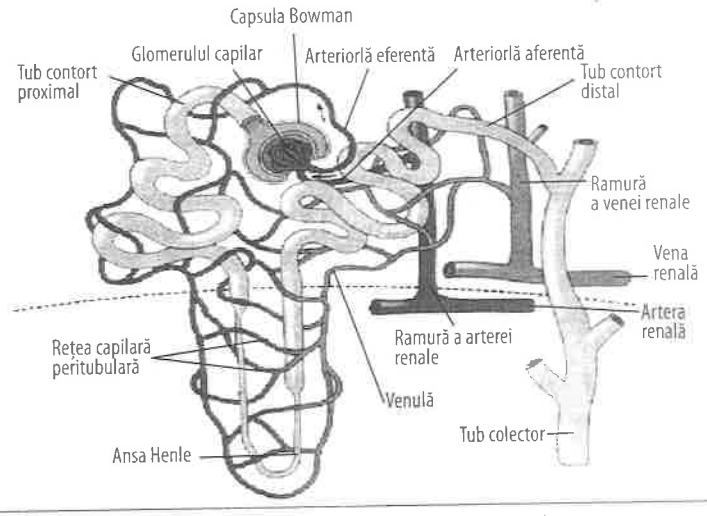


Fig. 12.1. – Nefronul cu vascularizația lui

Nefronul. Structura asupra căreia acționează diureticele este nefronul, unitatea morfofuncțională a rinichiului, vizibilă doar la microscop. În ambii rinichi există în total cca. 2.000.000 de nefroni. Un nefron este alcătuit din:

– corpusculul renal format din capsula Bowman și glomerulul renal (= ghemul de vase capilare conținut în capsulă);

– tubul urinifer care cuprinde tubul contort proximal, urmat de ansa Henle (care are două porțiuni mai subțiri, una descendentă și cealaltă ascendentă) după care urmează tubul contort distal.

Tubii contorți distali ai mai multor nefroni se deschid într-un tub colector care – evident – are lumenul mai larg.

Tubii colectori, dispuși aproximativ paralel, alcătuiesc piramidele renale Malpighi, converg toți spre hilul rinichiului și se deschid în calicele renale, care își varsă apoi conținutul în bazinetul rinichiului (= pelvis renal), de unde prin uretere (câte unul pentru fiecare rinichi, drept și stâng) este transportat mai departe, în vezica urinară.

Următoarele procese fiziologice au loc de-a lungul nefronului:

I. Prin porii capsulei Bowmann se filtrează din plasmă o mare cantitate de apă (în decurs de 24 de ore la un adult se filtrează cca 170 de litri!), încărcată cu electroliți (Na^+, K^+, Ca^{++}, Cl^-, $HCO3^-$), glucoză, aminoacizi și substanțe azotate de deșeu (uree, acid uric, creatinină). Acesta este ultrafiltratul glomerular care constituie urina primară. Atragem atenția că proteinele NU apar în ultrafiltratul descris deoarece, din cauza moleculelor mari, ele NU pot traversa capsula Bowman.

II. În tubul contort proximal se resoarbe, prin mecanism pasiv, cea mai mare parte din apă (este o reabsorbție obligatorie în cantitate oarecum fixă) și din clor, iar prin

mecanisme active se rezorb: glucoza în totalitate, o parte din ionii de sodiu, potasiu și bicarbonat, majoritatea amioacizilor, o parte din uree și din acid uric.

III. În ansa Henle se reabsoarbe, prin mecanim pasiv, o altă parte din apă și din ionii de sodiu și clor.

IV. În tubul contort distal, se secretă în urină ioni de hidrogen și de potasiu, proveniți din plasma sanguină.

V. În tubii colectori are loc reabsorbția facultativă, în cantitate variabilă, a apei, proces dirijat de hormonul antidiuretic (ADH), secretat de hipotalamus, apoi stocat în hipofiza posterioară și eliberat de aici prin mecanism de feed-back.

VI. Ca urmare a tuturor acestor procese, rezultă urina definitivă care va fi depozitată temporar în vezica urinară, apoi evacuată în exterior.

12.1.1. DIURETICE DE INTENSITATE REDUSĂ *[Diuretic agents with low intensity effect]*

[Cod ATC: C 03 A & C 03 B]

12.1.1.1. Tiazide

Deoarece au ca efect și eliminarea de potasiu pe lângă apă, aceste diuretice sunt *contraindicate* în hipokaliemie:

~ **Hidroclorotiazidă (Nefrix®)** – comprimate. Acționează prin scăderea reabsorbției apei în tubul urinifer și astfel mărește fluxul de producere a urinii. ***ATENȚIE***, este de menționat că, în diabetul insipid retrohipofizar și în diabetul insipid nefrogen, are un efect paradoxal, antidiuretic! *Ind.:* edeme cardiace, nefrotice, din ciroza hepatică; hipertensiunea arterială; diabet insipid retrohipofizar și nefrogen.

12.1.1.2. Sulfonamide diuretice

Având efect de eliminare a potasiului și aceste diuretice sunt *contraindicate* în hipokaliemie:

~ **Indapamid (Tertensif®)** – comprimate cu eliberare prelungită. Acționează crescând excreția de apă, sodiu, clor și potasiu. Este *indicat* în special în tratamentul hipertensiunii arteriale dar și în edeme de diferite cauze. *R.adv.:* hiponatremie, hipokaliemie; anemie, leucopenie, trombocitopenie.

12.1.2. DIURETICE PUTERNICE (DE ANSĂ) *[Loop diuretic agents]*

[Cod ATC: C 03 C]

Acestea acționează provocând rapid și intens, la nivelul ansei Henle din tubii uriniferi, eliminarea de sodiu, clor și potasiu. Din acest motiv se mai numesc diuretice de ansă și saluretice. Odată cu electroliții menționați crește și excreția de apă, mărind diureza.

~ **Furosemid** – comprimate și fiole pentru i.v. Este un saluretic *indicat* – datorită efectului său rapid – în tratamentul edemelor care trebuie evacuate cât

mai urgent: insuficiența cardiacă dreaptă, edemul pulmonar acut cardiogen, edemul cerebral acut, HTA importantă, unele edeme de cauză renală și hepatică. *Ctrind.:* hipokaliemie; hipovolemie, intoxicație cu digitalice.

12.1.3. DIURETICE ECONOMISITOARE DE POTASIU

[Potassium-sparing diuretic agents] [Cod ATC: C 03 D]

Sunt antagoniste ale aldosteronului (hormon mineralocorticoid care acționează la nivelul tubilor contorți distali și al tubilor colectori renali, mărind reabsorbția de apă și sodiu și crescând excreția de potasiu și radicali acizi). Spre deosebire de grupele precedente de diuretice, acestea favorizează excreția de apă, sodiu și clor dar rețin potasiul. Din acest motiv sunt *contraindicate* în hiperkaliemie și în insuficiența renală:

~ **Spironolactona (Aldactona)** – comprimate și capsule. Este indicat ca pregătire preoperatorie în hiperaldosteronismul primar; dar mai frecvent se utilizează în edemele care însoțesc hiperaldosteronismul secundar, aici încadrându-se edemele cardiace, cele din ciroza hepatică și cele din sindromul nefrotic.

12.2. ANTILITIAZICE URINARE
[Drugs used in nephro- and urolithiasis]

[Cod ATC: G 04 BC & G 04 BX]

Acționează prin modificarea pH-ului urinar, favorizând dizolvarea calculilor mici și eliminarea unora dintre fragmentele care rămân:

~ **Uralyt-U®** – granule pentru administrare orală.. Este un amestec de săruri minerale și organice, *indicat* în litiaza reno-urinară calcică și uratică.

~ **Rowatinex®** – capsule moi gastrorezistente și soluție în picături orale. Este un amestec de substanțe organice aromate. *Ind.:* litiază reno-urinară, profilactic și curativ.

~ **Urinex** – capsule moi gastrorezistente. Amestec de substanțe organice, în parte asemănător cu cel de mai sus, *ind.* în profilaxia litiazei urinare și adjuvant ca antiinflamator, antiseptic și antispastic în microlitiaza urinară.

~ **Uricol®** – granule efervescente pentru administrare orală.. Amestec de diferite substanțe, printre care hexamina. *Ind.:* litiază reno-urinară, ITU.

~ **Canephron** – drajeuri și soluție în picături orale. Amestec de plante *ind.* în profilaxia litiazei urinare.

12.3. ANTISPASTICE URINARE
[Antispasmodic agents for urinary tract disorders]

[Cod ATC: G 04 BD]

Indicația majoră a medicamentelor din această grupă o reprezintă colica renală (= colica nefretică), manifestare dureroasă paroxistică de mare intensitate, însoțită de vărsături, uneori de febră, de hematurie macroscopică sau de anurie. Cel mai adesea colica este provocată de migrarea unui calcul sau a unui cheag de sânge de-a lungul căilor urinare, însoțită de spasm al ureterului, putând avea sau nu efect obstructiv asupra scurgerii urinii. O altă *indicație* este incontinența urinară prin hiperactivitatea musculaturii vezicale (detrusorul vezicii urinare), unde sunt indicate anticolinergice care acționează ca parasimpatolitice, adică scad tonusul detrusorului vezical și tonifică sfincterul vezical intern. Medicamente din cele două categorii:

12.3.1. ANTISPASTICE MUSCULOTROPE:

~ **Papaverină** comprimate. *Ind.*: colica nefretică

~ **Drotaverină** (**No-Spa**® – comprimate și fiole ptr.injecții s.c., i.m. sau i.v.lent). *Ind.:* colica nefretică.

12.3.2. ANTISPASTICE NEUROTROPE:

~ **Oxibutinină** (**Driptane**® – comprimate). Antispastic anticolinergic. *Ind.*: incontinență urinară.

~**Tolterodină** (**Uroflow** – compr.filmate). Antagonist specific al receptorilor muscarinici. *Ind.*: incontinență urinară, micțiuni imperioase.

~ **Solifenacin** (**Vesicare**® – compr.filmate). Anticolinergic. Aceleași indicații.

12.3.3. ASOCIAȚII DE ANTISPASTICE + ANALGEZICE

Indicate pentru combaterea fenomenelor dureroase.

~ **Algifen**® – comprimate și fiole ptr. i.m. profund sau i.v. conținând metamizol + pitofenonă + fenpipramidă.

~ **Piafen**® – comprimate și supozitoare cu o compoziție asemănătore.

12.4. PROTECTOARE ALE TRACTULUI URINAR
[Urinary tract protectors]

Gama produselor Urinal®

~ **Urinal**® **Test** este un dispozitiv medical care conține o bandă de testare, ce determină semicantitativ nitriții și leucocitele din urină.

~ **Urinal**® **Protecție naturală** care este asigurată datorită antioxidanților naturali din merișor (*Vaccinium macrocarpon*, cunoscut și sub denumirea de afin american), ce reprezintă o sursă bogată de bioflavonoide, compuși fenolici și alte substanțe naturale și conține antioxidanți naturali, care ajută la protecția celulelor și țesuturilor față de radicalii liberi.

~ **Urinal**® **Medical** este un dispozitiv medical indicat în tratamentul și prevenirea infecțiilor urinare recidivante cauzate de bacterii și fungi (Candida sau altele). Conține o cantitate mare de proantocianidoli (PAC) care inhibă aderarea bacteriilor

~ **Urinal**® **Akut** are efect rapid, garantat de forma concentrată, doza zilnică oferind un aport garantat de proantocianidoli.

~ **Urinal**® **Balance** este un produs inovator pe bază de extract de **merișor** și bacterii benefice (*Lactobacillus rhamnosus*). Pentru sănătatea femeilor oferă dublă protecție, în special după **merișor**.

~ **Urinal**® **Hot Drink** oferă protecție naturală, datorită antioxidanților naturali din merișor și contribuie la suplimentarea cantității de lichid din organism.

~ **Urinal sirop** asigură protecție naturală datorită antioxidanților naturali din merișor, putând fi administrat copiilor de peste 1 an, adolescenților și adulților.

~ **Uractiv**® – capsule conținând extract uscat din frunze de strugurii ursului și albastru de metilen. *Ind.* în infecțiile tractului urinar.

~ **Urinex** – capsule moi gastrorezistente. Conține substanțe organice aromate. *Ind:* adjuvant ca antiinflamator, antiseptic și antispastic în microlitiaza urinară; profilaxia litiazei urinare.

~ **Uricol** – plicuri cu granule efervescente conținând hexamină, piperazină, kelină. *Ind.:* ITU, litiază urinară.

~ **Uro-Vaxom**® – capsule conținând extract de *Escherichia coli*. Este de fapt un vaccin cu administrare orală, *indicat* în ITU cronice sau recidivante.

~ **Aciclovir** (cremă 5 %), *ind.* ca tratament local în herpesul genital (produs de HSV tip 2). Uneori este necesară asocierea tratamentului sistemic cu aciclovir.

~ **Benzidamină (Tantum rosa)** (granule ptr.preparat sol.vaginală). *Ind.*: vulvovginite; profilaxia pre- şi postoperatorie în chirurgia ginecologică şi în perioada puerperală.

13.2. OCITOCICE ŞI PROSTAGLANDINE
[Oxytocic agents and prostaglandins]

Asupra miometrului îşi exercită acţiunea ocitocică sau miorelaxantă următoarele substanţe (mediatori chimici, autoacoizi şi hormoni):

~ mediatorii chimici agonişti ai receptorilor α1-adrenergici determină contracţia miometrului;

~ mediatorii chimici agonişti ai receptorilor β2-adrenergici produc relaxarea muşchiului uterin;

~ acetilcolina, acţionând asupra receptorilor muscarinici din miometru, stimulează contracţia;

~ prostaglandinele (PGE şi PGF), acţionând asupra receptorilor prostaglandinici, determină contracţia uterină;

~ ocitocina (oxitocina), acţionând asupra receptorilor specifici, induce contracţia muşchiului uterin.

De notat că uterul gravid este mai sensibil la acţiunea medicamentelor ocitocice, mai ales când sarcina se apropie de termen.

13.2.1. OCITOCICE [Cod ATC: G 02 A]

Sunt medicamentele care produc contracţia muşchiului neted uterin. Cuprind următoarele produse:

~ **Oxitocină** – hormon care în organism este secretat de hipotalamus şi apoi stocat în hipofiza posterioară – din industria farmaceutică se livrează în fiole ptr. PEV după diluare în SG 5 %. *Ind.:* pentru declanşarea travaliului la naşterile prelungite; facilitarea expulziei de placentă; hemoragii postpartum. *R.adv.:* ruptură uterină; suferinţă fetală în cursul naşterii.

~ **Alcaloizii din secara cornută** (ergot, *Claviceps purpurea*), sunt reprezentaţi prin **ergometrină (maleat de ergometrină)** – fiole inj. i.v., care acţionează ca un α_1-blocant asupra receptorilor din miometru. *Ind.:* ca hemostatic postpartum sau postabortum. Administrare i.m. şi i.v. foarte lent.

13.2.2. PROSTAGLANDINE [Cod ATC: G 02 AD]

~ **Prostaglandinele** sunt *indicate* în general pentru. inducerea travaliului la naştere şi în atonia uterină care poate apare în unele situaţii patologice. Din această clasă face parte **misoprostol** (**Topogyne** – compr.; **Misodel** – sistem cu cedare vaginală) care este de fapt prostaglandină E_1 (PGE_1), *ind.* pentru întreruperea sarcinii, în asociere cu mifepristona (care este antiprogestogen).

13.3. SIMPATOMIMETICE TOCOLITICE
[Tocolytic sympathomimetic agents]

[Cod ATC: G 02 CA]

Aceste medicamente opresc contracţiile uterine (acţiune opusă ocitocicelor) fiind utilizate în cazurile de suferinţă intrauterină a fătului.

~**Hexoprenalină (Gynipral®** – fiole ptr. inj.i.v.lent după diluare în SG 5 % sau SF. *Ind.*: pentru oprirea travaliului în caz de suferinţă fetală, iminenţă de naştere prematură, prezentaţie transversă.

13.4. CONTRACEPTIVE LOCALE
[Local contraceptives] [Cod ATC: G 02 BA]

~ **Levonorgestrel (Donasert)** – sistem cu cedare intrauterină. Efecte progestogenice. Realizează o contracepţie cu durată de 3 ani. ***ATENŢIE***, poate fi aplicat numai de cadre medicale specializate, cu experienţă.

~ **Benzalconiu clorid (Contracept M®)** – ovule vaginale. Are şi acţiune antiseptică. Asigură o contracepţie de 3 ore.

13.5. CONTRACEPTIVE HORMONALE SISTEMICE
[Systemic hormonal contraceptives] [Cod ATC: G 03 A]

13.5.1. PROGESTOGENI ŞI ESTROGENI (COMBINAŢII FIXE)

[Cod ATC: G 03 AA]

~ **Dienogestum + Etinilestradiol (Sibilla)** – comprimate filmate. Câte un comprimat/zi per os, din ziua I a ciclului menstrual, timp de 21 de zile consecutive.

~ **Levonorgestrel + estrogen (Mycroginon®)** – drajeuri conţinând levonorgestrel + etinilestradiol. Câte un un drajeu/ zi, per os, din ziua I a ciclului menstrual, timp de 21 de zile consecutive.

~ **Desogestrel + estrogen (Celestine®)** – comprimate filmate conținând etinilestradiol + desogestrel.

~ **Gestoden + estrogen (Artizia®)** – drajeuri conținând gestoden + etinilestradiol.

~ **Drospirenonă + etinilestradiol (Daylla)** – comprimate filmate.

13.5.2. PROGESTOGENI ȘI ESTROGENI (PREPARATE SECVENȚIALE) [Cod ATC: G 03 AB]

~ **Levonorgestrel + estrogen (Tri-Regol®)** – comprimate galbene, portocalii și albe, toate conținând levononorgestrel + etinilestradiol dar fiecare culoare în doze diferite. Este un contraceptiv oral trifazic, comprimatele de diferite culori administrându-se în succesiunea indicată în prospect.

13.5.3. PROGESTOGENI (neasociați) [Cod ATC: G 03 AC]

~ **Levonorgestrel (Escapelle®** – comprimate orale) cu administrare zilnică. *Ind.* și pentru contracepția de urgență.

14. MEDICAȚIA GLANDELOR ENDOCRINE (HORMONI PENTRU ADMINISTRARE SISTEMICĂ)

[Drugs to treat endocrine disorders (hormones for systemic use)]

DEFINIȚII & EXPLICAȚII

Acromegalie = creștere exagerată a extremităților la adulți, ca urmare a unui exces de hormon somatotrop (STH) hipofizar. (La copii și adolescenți apare gigantismul)

Aplazie medulară = insuficiență medulară = diminuarea severă în măduva hematopoietică (aflată în oasele scurte și late) a tuturor seriilor de celule tinere din care provin elementele figurate (celule) ale sângelui: seria eritroblastică din care se formează eritrocitele; seria mieloidă din care provin polinuclearele neutrofile; seria megacariocitară din care iau naștere trombocitele. Această diminuare se constată prin efectuarea mielogramei. În sângele periferic (= în hemogramă), toate celulele sunt – evident – la fel de drastic scăzute.

Boala Addison = insuficiență cronică a glandelor suprarenale, caracterizată prin astenie, colorație bronzată a pielii și hipotensiune arterială. Este produsă de atrofia bilaterală a glandelor sau de tuberculoza suprarenalelor.

Boala Crohn = ileită terminală = inflamație cu ulcerații și stenoze (îngustări) ale ileonului, cel mai frecvent localizate în porțiunea sa terminală, spre deschiderea în cec.

Boala Paget = afecțiune manifestată prin osteoliză (distrugerea țesutului osos) exagerată, urmată de osteogeneză (producere de țesut osos) anarhică, ducând la hipertrofii și deformări ale oaselor craniene și ale altor oase.

Boala von Willebrand = boală hemoragică ereditară datorită lipsei congenitale a factorului von Willebrand, care este unul dintre componentele complexului factor VIII al coagulării [→ cap.9 – MEDICAȚIA SÂNGELUI].

Cloazonare = formare de septuri conjunctive într-o cavitate sau un lumen, împiedicând funcționarea normală a organului afectat.

Coagulare intravasculară diseminată (CID) = coagulopatie de consum = formarea de numeroase cheaguri în vasele sanguine (în special cele mici), urmată de scăderea (prin consum exagerat patologic) a trombocitelor, fibrinogenului și a altor factori ai coagulării, ceea ce duce la fenomene hemoragice importante.

Coroidită = inflamația coroidei (membrana ochiului care este situată între sclerotică – la exterior – și retină – în interior).

Dermatomiozită = boală de colagen manifestată prin prin edem cu eritem (înroșirea) feței și gâtului, atrofie simetrică a musculaturii trunchiului și membrelor, febră și alterarea stării generale. Prognostic sever.

Glicogenoliză = dezintegrarea moleculelor uriașe de glicogen din ficat și din mușchi, cu eliberarea numeroaselor molecule mici de glucoză care intră în componența lor. Rezultă creșterea glicemiei.

Gluconeogeneză = formarea în organism de glucoză din molecule de proteine și de lipide. În urma unui lanț de reacții chimice. Aceste substanțe neglucidice, parcurgând ciclul Krebs, trec prin faza intermediară de acid piruvic (cetoacid care este veriga de legătură între metabolisme), după care se sintetizează noile molecule de glucoză. Rezultă creșterea glicemiei.

Hemartroză = revărsat de sânge într-o articulație. Este extrem de dureroasă!

Hemofilie tip A = boală hemoragică ereditară datorită lipsei congenitale a factorului VIII al coagulării (= globulina antihemofilică A). Apare numai la persoane de sex masculin. [→ cap.9 – MEDICAȚIA SÂNGELUI].

Ileită terminală → Boala Crohn.

Iridociclită = inflamația irisului asociată cu inflamația corpului ciliar din ochi. Produce înroșirea ochiului, dureri, lăcrimare, fotofobie.

LAL (= leucemie acută limfoblastică); LAM (= leucemie acută mieloblastică); LMH (= limfom malign hodgkinian); LMNH sau *LNH (= limfom malign nehodgkinian)* → cap.17 – ANTINEOPLAZICE (MEDICAMENTE ANTICANCEROASE).

Lupus eritematos sistemic (LES) = boală de colagen caracterizată ptin erupție cutanată eritematoasă tipică, manifestări renale și articulare, adenopatii periferice, mai rar afectare cardiacă.

Mycosis fungoid = dermatoză cronică cu evoluție severă, caracterizată prin leziuni cutanate de tip eczematiform și lichenoid, prurit intens, adenopatii periferice, tumorete care se pot ulcera, stare generală alterată.

Nanism = deficit al staturii, care este mai mică cu peste 20 % față de media normală a persoanelor de aceeași vârstă și același sex.

Poliarterită nodoasă = periarterită nodoasă = boală de colagen manifestată prin febră, astenie, alterarea stării generale, erupții sau nodozități cutanate, atrofii și dureri musculare, leziuni pulmonare, vasculare, renale și oculare..

Polineuropatie = afecțiune neurologică de origine infecțioasă sau toxică (alcoolism cronic) în care sunt lezați mai mulți nervi spinali, mai ales la nivelul rădăcinii lor, producând manifestări bilaterale și simetrice de polinevrită: dureri și parestezii ale extremităților, scăderea tonusului muscular, dispariția reflexelor osteotendinoase în teritoriul nervilor afectați.

Puls-terapie = un tratament intensiv cu doze mari, administrate într-un timp scurt (deobicei prin PEV de 1-2 ore), la anumite intervale (săptămâni sau luni).

Purpura reumatoidă = vasculită imună, manifestată prin dureri și tumefacții articulare la membrele inferioare plus (obligatoriu!) erupție petesială (pete mici de un roșu intens) situată simetric și periarticular pe membrele inferioare, fese, uneori și pe antebrațe.

Recombinant = produs farmaceutic (sau cu altă întrebuințare), realizat prin inginerie genetică, prin desprinderea unui fragment din molecula ADN a unei celule vii și încorporarea acesteia în ADN-ul altei celule (acesta devine rDNA *[= recombinant deoxyribonucleic acid]*, și astfel secvențele de nucleotide din genomul celei de a doua celule ajungând să fie mult modificate.

Releasing = termen din limba engleză însemnând „care eliberează".

Sclerodermie = boală de colagen datorită unui mecanism autoimun, în care apare îngroșarea pielii, urmată după un timp de atrofie și ulcerații în unele zone cutanate. Se pot asocia leziuni pulmonare, cardiace sau ale tubului digestiv.

Scleroză în plăci (scleroza multiplă) = boală neurologică demielinizantă, în care apar plăci de scleroză diseminate la suprafața emisferelor cerebrale și în măduva spinării. Evoluție cronică. Se manifestă prin oboseală extremă, rigiditate și spasme musculare, instabilitate motorie cu pierderea coordonării în timpul mersului sau chiar în staționare, amețeli, tremurături, nistagmus.

Sindrom cushingoid = hipercorticism = un grup de manifestări asemănătoare bolii Cushing, care este produsă de un adenom (= o tumoră secretorie benignă) de hipofiză anterioară sau de corticosuprarenală. În cazul sindromului, cauza nu este o tumoră ci administrarea de glucocorticoizi în doze mari pe o perioadă lungă (hipercorticism iatrogen). Acești hormoni produc infiltrarea feței, pilozitate excesivă (= hipertricoză) pe spate și pe membre, hipertensiune arterială, uneori hiperglicemie până la «diabet cortizonic», acnee, vergeturi (→ § 14.4.2.1. Reacții adverse ale glucocorticoizilor).

Sindrom Löffler = reacție inflamatorie fugace a unui segment pulmonar, datorită migrării larvelor de ascarizi (limbrici) în acea zonă. Este considerat un fenomen alergic și se însoțește de eozinofilie crescută.

Sindrom nefrotic = afecțiune renală glomerulară cu pierdere importantă de proteine prin urină. Se produce hipoproteinemie cu edeme generalizate masive (anasarcă).

Sindrom Stevens-Johnson → cap. 30 – REACȚII ADVERSE (EFECTE SECUNDARE) ALE MEDICAMENTELOR.

Sindrom Turner = tulburare de cauză genetică apărută la persoane de sex feminin, constând din nanism, atrofie ovariană, unele malformații la față, gât, torace, cord și rinichi. Este datorat unei aberații cromozomiale și anume absenței unuia dintre cei doi cromoomi sexuali X din cariotipul normal al femeilor.

Spondilită anchilozantă (anchilopoietică) = inflamație cronică, dureroasă și invalidantă a coloanei vertebrale, soldată (în absența sau eșecul tratamentului) cu instalarea progresivă a rigidității și imobilității coloanei.

Tenosinovită = inflamație concomitentă a unui tendon și a tecii sinoviale care îl învelește.

Uveită = inflamație concomitentă a irisului, coroidei și a corpului ciliar din ochi.

Vergeturi = atrofii cutanate liniare care apar ca niște striuri paralele și simetrice pe abdomenul inferior, fese și coapse. Inițial sunt violacee, apoi devin cicatrice albe-sidefii.

* * *

14.1. HORMONI HIPOTALAMICI
[Hypothalamic hormones] [Cod ATC: H 01]

14.1.1. HORMONII NATURALI SECRETAȚI DE HIPOTALAMUS ȘI DOMENIUL LOR DE ACȚIUNE

a) Hormonul eliberator *[releasing factor]* de hormon tireotrop → acționează asupra hipofizei anterioare → aceasta secretă hormonul tireotrop *[TH]* → care stimulează glanda tiroidă să secrete cei doi hormoni proprii principali: triiodotironina (T3) și tetraiodotironina (T4 = tiroxina).

b) Hormonul eliberator *[releasing factor]* de hormoni gonadotropi → acționează asupra hipofizei anterioare → aceasta secretă:

b1) hormonul foliculostimulant *[FSH]* care la femei acționează asupra ovarului → determinând secreția estrogenilor naturali (estradiolul, estrona și estriolul) din foliculii ovarieni; la bărbați acționează asupra tubilor seminiferi din testicule → stimulând spermatogeneza;

b2) hormonul luteinizant *[LH]* care la femei acționează asupra corpului galben din ovar → determinând secreția de progesteron; la bărbați acționează asupra celulelor interstițiale Leydig din testicule → determinând secreția de testosteron.

c) Hormonul eliberator *[releasing]* de prolactină → acționează asupra hipofizei anterioare → aceasta secretă prolactina → care stimulează secreția lactată a glandelor mamare.

d) Hormonul de stimulare a hormonului somatotrop → acționează asupra hipofizei anterioare → aceasta secretă hormonul somatotrop *[STH = growth hormone = GH]* → care stimulează activitatea cartilajelor de creștere diafizo-epifizare din oasele lungi, favorizând creșterea în înălțime.

e) Hormonul inhibitor al hormonului somatotrop (somatostatina) → acționează asupra hipofizei anterioare → unde determină blocarea hormonului somatotrop și stoparea creșterii în înălțime.

f) Hormonul eliberator *[releasing]* de corticotropină → acționează asupra hipofizei anterioare → aceasta secretă hormonul adrenocorticotrop *[ACTH]* → care stimulează cele două corticosuprarenale → acestea secretă hormonii glucocorticoizi și mineralocorticoizi.

g) Hormonul antidiuretic *[ADH]* (desmopresina) → este condus prin tija hipofizară în hipofiza posterioară, unde rămâne stocat → de aici va fi eliberat prin mecanism de feed-back (în funcție de volemie și de presiunea osmotică a plasmei) → acționând la nivelul rinichiului unde crește reabsorbția facultativă a apei din tubii contorți distali și din tubii colectori, micșorând astfel diureza.

h) Oxitocina (ocitocina) → este condusă în hipofiza posterioară, unde rămâne stocată → de aici va fi eliberată în funcție de starea fiziologică a uterului → determinând contracția miometrului (mușchiul neted uterin).

14.1.2. HORMONI HIPOTALAMICI LIVRAȚI DE INDUSTRIA FARMACEUTICĂ

14.1.2. 1.Hormoni anticreștere

~ **Octreotid (Sandostatin®)** – fiole injectabile s.c. Acționează ca somatostatina. *Ind.:* acromegalie; tumori endocrine gastroenteropancreatice.

14.1.2.2. Hormoni antigonadotropin releasing

~ **Ganirelixum (Orgalutran®)** – sol. injectabilă în fiole preumplute. *Ind.*: tratamentul infertilității prin prevenirea vârfurilor secretorii premature luteinizante în cursul hiperstimulării ovariene controlate.

14.2. HORMONII HIPOFIZARI ANTERIORI
[Anterior pituitary gland hormones][Cod ATC: H 01A]

Hipofiza (glanda pituitară), găzduită în șeaua turcească a osului sfenoid, este alcătuită din trei lobi: lobul anterior (adenohipofiza) care reprezintă procentul de volum cel mai mare din ea, lobul intermediar (cel mai mic) și lobul posterior (neurohipofiza), fiecare având secreții cu funcții bine precizate și delimitate. Lobul posterior este legat de hipotalamus prin tija hipofizară, prin vasele căreia hipotalamusul își transmite secrețiile (hormonii) spre glandă, exercitându-și acțiunea asupra ei.

 # Hipofiza anterioară (adenohipofiza) – care este de fapt lobul anterior al glandei hipofize – produce o serie de hormoni care acționează asupra mai multor structuri și organe:

~ **Hormonul somatotrop** ***(STH = GH = growth hormone)*** acționează asupra cartilajelor de creștere din oasele lungi. El este cel care în exces determină gigantismul și acromegalia iar în caz de deficit, rezultă nanismul (statură foarte mică) endocrin hipofizar. Acest hormon este supus efectelor antagoniste a doi alți hormoni cu acțiuni opuse, secretați de către hipotalamus: hormonul de stimulare a STH și hormonul de inhibare a STH.

~ **Hormonul tireotrop** are ca acțiune stimularea secreției tiroidiene care constă în doi hormoni iodați: triiodtironina (T_3) și tetraiodtironina (T_4 = tiroxina). El este produs sub acțiunea unui hormon eliberator *(releasing factor) de tireotropină,* emis de hipotalamus.

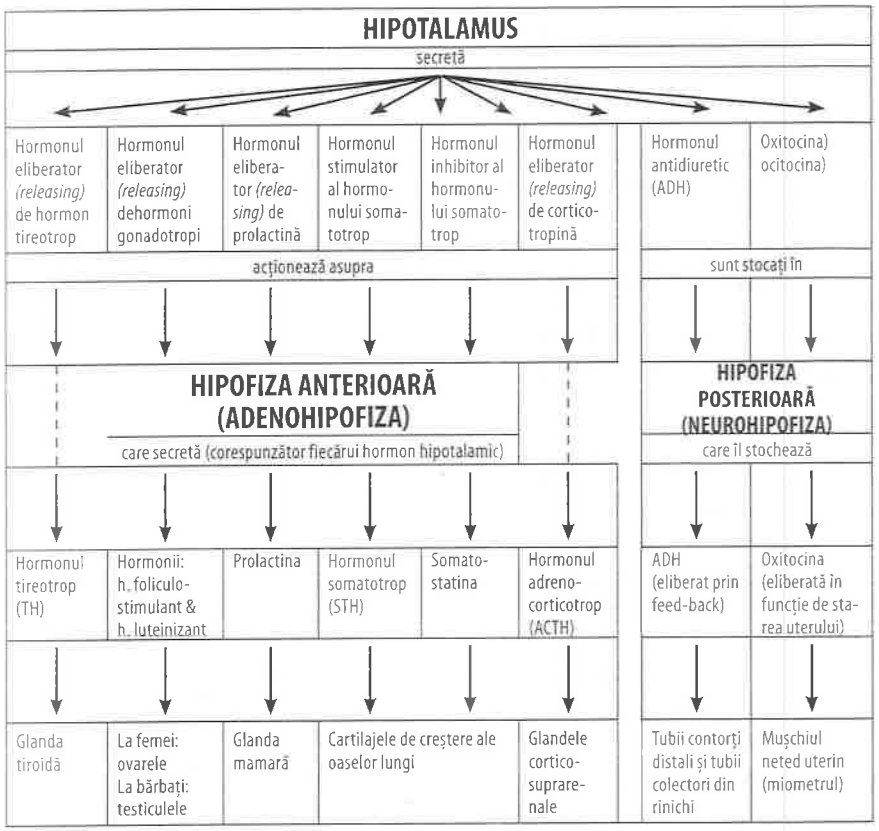


Fig. 14.1. Interrelațiile hormonale hipotalamus-hipofiză-glande endocrine-organe efectoare (incluzând și axul hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian). Pentru detalii → Tabelul 14.2.

~ **Hormonii gonadotropi** acționează asupra glandelor sexuale (gonadelor) astfel: 1) **hormonul foliculostimulant *(FSH)* la femei**, determină dezvoltarea foliculilor ovarieni și secreția de estrogeni [estrona (= foliculina), estradiol, estriol] din partea acestora. **La bărbați**, FSH favorizează spermatogeneza. 2) hormonul **luteinizant *(LH)* la femei** determină dezvoltarea corpului galben în ovare și secreția de progestogeni; **la bărbați**, acest hormon determină devoltarea testiculelor și secreția de testosteron de către celulele interstițiale Leydig din testicule. Ambii hormoni gonadotropi din hipofiză sunt produși sub acțiunea unor hormoni eliberatori *(releasing factors)* de hormoni gonadotropi emiși de hipotalamus.

~ **Hormonul adrenocorticotrop (corticotropina)** ***(ACTH)*** acționează asupra glandelor corticosuprarenale determinând secreția de corticosteroizi (hidrocortizonul este primul din seria acestora). Corticotropina este produsă sub controlul unui hormon eliberator de corticotropină *(corticotrophin releasing factor,)* emis de hipotalamus. Excesul de secreție a corticotropinei în caz de tumoră (benignă) a hipofizei anterioare determină boala Cushing sau hipercorticismul.

~ **Prolactina** este un hormon care stimulează dezvoltarea acinilor din glanda mamară și secreția lactată a femeii. Acest hormon este supus acțiunii unui hormon eliberator *(releasing factor)* de prolactină, emis de hipotalamus dar și acțiunii unui alt hormon hipotalamic cu efect inhibitor, a cărui secreție este stimulată de dopamină. Bromcriptina este un produs semisintetic din clasa alcaloizilor proveniți din secara cornută (ergot) care are efect inhibitor asupra secreției de prolactină. Acest produs acționează prin stimularea receptorilor dopaminergici.

Din cele descrise rezultă rolul important al hipotalamusului în secreția de hormoni hipofizari anteriori și interrelația hipotalamus-hipofiză [→ Fig. 14.1].

În practica medicală și în farmacie sunt livrate o serie de preparate hormonale de sinteză și de semisinteză corespunzătoare celor enumerate mai sus.

~ **ACTH (Adrenocorticotrop hormon): Tetracosactid (Synachten Depot®** – fiole cu suspensie injectabilă i.m.) *Ind.*: sindromul West (encefalopatia mioclonică infantilă cu hipsaritmie); pentru explorarea dinamică a glandelor corticosuprarenale. *Reacții adverse*: toate la fel ca la → § 14.4 HORMONI CORTICOSTEROIZI DE UZ SISTEMIC.

~ **Tirotropina (Thyrogen®** – pulbere ptr. sol.injectabilă i.m.). *Ind.*: la pregătirea pentru dozarea tiroglobulinei serice necesară în cancerul tiroidian diferențiat și la bolnavi tiroidectomizați.

~ **Somatropina (Nutropin®** – fiole ptr. inj.s.c.). Hormon realizat prin ingineriе genetică; acționează ca hormonul somatotrop. *Ind.*: copii cu întârziere în creșterea staturală; adulți cu sindrom hipotalamo-hipofizar.

~ **Mecasermin (Increlex®** – fiole inj.) este identic cu insulin-like growth factor uman, dar produs prin tehnica ADN recombinant. *Ind.*: deficit statural la copii și adolescenți. ***ATENȚIE***, se administrează numai sub monitorizarea de către specialiști.

14.3. HORMONII HIPOFIZARI POSTERIORI
[Posterior pituitary gland hormones]

[Cod ATC: H 01 B]

Hipofiza posterioară (neurohipofiza) – care este de fapt lobul posterior al hipofizei – are funcții endocrine corelate cu următorii hormoni naturali:

~ **Hormonul antidiuretic (ADH)** care este produs de către hipotalamus și stocat în hipofiza posterioară, este eliberat de către aceasta printr-un mecanism de feed-back (conexiune inversă). ADH acționează asupra tubilor contorți distali și tubilor colectori din rinichi, stimulând reabsorbția facultativă a apei la acest nivel și micșorând astfel diureza. Mecanismul de eliberare a ADH prin feed-back din partea hipofizei posterioare funcționează astfel: în cazul scăderii conținutului în apă al plasmei sau al creșterii concentrației de săruri în plasmă, secreția de ADH crește, diureza scade și astfel se realizează o economie de apă care tinde să readucă la normal concentrația plasmatică. Invers, dacă există un volum prea mare de lichid plasmatic sau o concentrație prea mică de săruri în plasmă, secreția de ADH scade, diureza crește și astfel se realizează o eliminare a excesului de apă prin urină.

~ **Oxitocina (ocitocina)** este hormonul care acționând asupra mușchiului uterin (miometrul) determină contracția acestuia, având rol important în mecanismul nașterii dar și în oprirea unor hemoragii uterine (metroragii). Oxitocina este secretată de hipotalamus și stocată în hipofiza posterioară, de unde este eliberată în urma unor stimuli din partea aparatului genital feminin.

Apare din nou evident rolul hipotalamusului în determinarea unor secreții endocrine, unde hipofiza posterioară intervine ca o verigă intermediară dar cu efecte directe asupra organelor efectoare.

Preparate farmaceutice:

~ **Desmopresina** – comprimate (**Minirin®** – comprimate, liofiizat oral). Analog sintetic al hormonului antidiuretic natural secretat de către hipotalamus (vasopresina) și stocat în hipofiza posterioară. *Ind.:* diabet insipid endocrin; enurezis; hemofilie tip A, boala von Willebrand.

~ **Terlipresina (Glypressin®** – liofilizat + solvent ptr. sol. inj.). Derivat sintetic al vasopresinei (= ADH) cu efect vasoconstrictor și hemostatic. *Ind.:* hemoragie digestivă superioară prin efracție de varice esofagiene.

~ **Oxitocina** – fiole cu sol.inj. (hormonul natural este secretat de hipotalamus și apoi stocat în hipofiza posterioară). Are acțiune de stimulare a contracțiilor miometrului (mușchiul neted uterin) și de contracție a canalelor galactofore din glandele mamare, provocând expulzia laptelui. *Ind.:* declanșarea travaliului, expulzarea placentei, atonie uterină postpartum și postabortum, declanșarea secreției lactate.

14.4. HORMONI CORTICOSTEROIZI DE UZ SISTEMIC
[Corticosteroid hormones for systemic use]

[Cod ATC: H 02]

Sunt secretați de corticala celor două glande suprarenale și sunt de două feluri care se disting prin aria lor de acțiune:

– **hormoni mineralocorticoizi** (cel natural este **aldosteronul**) acționând prin retenție de apă și favorizând eliminarea excesivă de potasiu;

– **hormoni glucocorticoizi** (cel natural este **hidrocortizonul = cortizolul** [și NU cortizonul!]), având numeroase acțiuni descrise mai jos.

14.4.1. HORMONI MINERALOCORTICOIZI *[Mineralocorticoids]*

[Cod ATC: H 02 AA]

Produs farmaceutic:

~ **Fludrocortizon (Astonin-H®** – comprimate) produce creștere a TA, retenție de Na, eliminare masivă de K. *Ind.*: Insuficiență corticosuprarenaliană cronică, sindrom adreno-genital, hipotensiune arterială esențială și ortostatică.

14.4.2. HORMONI GLUCOCORTICOIZI *[Glucocorticoids]*

[Cod ATC: H 02 AB]

Ei acționează la nivelul unor receptori specifici care fac parte din categoria receptorilor nucleari. Aceștia sunt de două feluri: receptorii alfa, pe care se fixează glucocorticoizii și receptorii beta care au un efect inhibitor asupra transcripției genice dirijată de glucocorticoizi.

Industria farmaceutică realizează produse de semisinteză, derivate de cortizol sau cortizon, cu o largă paletă de acțiuni asupra organismului (majoritatea benefice dar și unele nocive!). Cele mai importante:

– acțiune antiinflamatorie (inflamații nesupurative), scăzând permeabilitatea capilarelor, migrarea leucocitelor și capacitatea lor fagocitară, efecte care le fac indicate în special în bolile reumatismale, colagenoze, laringite obstruante;

– acțiune antialergică, scăzând producția de anticorpi, inhibând reacțiile de tip anafilactic și pe cele datorite complexelor imune circulante. Aceste proprietăți își găsesc aplicația în special în afecțiuni alergice ale căilor respiratorii, în edemul alergic Quincke și alergodermii, în boli autoimune;

– acțiune imunosupresoare, cu scăderea formării de anticorpi și a activității macrofagelor, deci a rezistenței antiinfecțioase (efect negativ, dezavantajos pentru organism!);

– acțiune de combatere a stării de șoc;

– creșterea lipogenezei și a depunerii în exces de țesut adipos subcutanat pe față, abdomen și coapse;

– creşterea catabolismului proteic, încetinind procesul de creştere la copii;
– creşterea glicemiei, prin favorizarea gluconeogenezei şi a glicogenolizei hepatice şi musculare;
– retenţie hidrosalină;
– decalcifierea oaselor (osteoporoză cortizonică);
– asupra elementelor celulare din sânge produc creşterea numărului leucocitelor cu neutrofilie, limfopenie, monocitopenie şi eozinopenie.

Următoarele preparate industriale formează gama glucocorticoizilor sistemici utilizaţi în terapeutică.

14.4.2.1. Glucocorticoizi de uz sistemic

~ **Hidrocortizon hemisuccinat** (**HHC**, **Flebocortid®**), fiole ptr. i.v. Acţiune rapidă dar de scurtă durată. Efect antiinflamator redus. *Ind.* în urgenţe: şoc anafilactic; criză de astm bronşic; laringite obstruante.

~ **Prednison**, comprimate. Cel mai utilizat glucocorticoid oral Este un δ-cortizon cu efect antiinflamator mai puternic, durată de acţiune intermediară şi retenţie hidrosalină importantă (produce infiltrarea ţesutului subcutanat, obezitate, HTA). *Ind.:* reumatism articular acut; poliartrită reumatoidă; boala serului; colagenoze; astm bronşic; sindrom nefrotic; vasculite imune; leucemii; limfoame maligne; aplazii medulare; anemie hemolitică autoimună; purpură trombocitopenică imunologică (PTI).

~ **Prednisolon (Solu-Decortin®** – pulbere ptr.sol.inj.i.m. şi i.v. + solvent). Efecte de durată mai mare decât ale prednisonului. *Ind.:* asemănătoare cu ale prednisonului.

~ **Metilprednisolonul** se prezintă şi ca preparat pentru administrare orală (**Medrol®**) şi ca preparat injectabil i.v. (**Solu-Medrol®**). Este un derivat metilat cu efect antiinflamator mai puternic decât produsele precedente. Durata de acţiune este intermediară, retenţia hidrosalină mai mică. *Ind.*: în special stări de şoc; edem cerebral acut; edem pulmonar acut de cauză toxică (NU cel cardiogen!); laringită obstruantă; insuficienţă corticosuprarenaliană acută (sub formă de criză Addisoniană); în rest asemănătoare celor de mai sus.

~ **Dexametazonă** – fiole inj. i.v. (**Dexamed®** – compr.). Este un derivat hidrocortizonic metilat şi fluorurat, cu efect antiinflamator mult mai puternic decât toate cele precedente, fără retenţie hidrosalină, cu durată de acţiune lungă şi cu puternic efect inhibitor asupra axului hipotalamo-hipofizar. Din aceste motive, doza – comparativ cu ceilalţi derivaţi cortizonici – este mai mică, iar tratamentele nu pot fi de lungă durată. *Ind.*: în special edem cerebral acut; stări de şoc; în rest asemănătoare celor precedente, dar excluzând bolile cronice care necesită corticoterapie de durată (boli reumatismale, colagenoze).

~ **Betametazonă** (**Diprophos®** – fiole ptr. i.m. şi administrare locală [→ § 14.4.2.2.]. Derivat halogenat şi metilat de hidrocortizon cu acţiunea antiinflamatorie cea mai puternică, fără retenţie hidrosalină, cu durată lungă de acţiune, cu efect inhibitor marcat asupra centrilor hipotalamo-hipofizari. *Farmacoterapie.* Utilizare locală frecventă în dermatologie şi reumatologie. *Ctrind.* în tratamente sistemice de lungă durată.

Din tabelul 14.1. reies avantajele şi dezavantajele fiecărui glucocorticoid. Parcurgând lista derivaţilor glucocorticoizi de sus în jos se observă că: acţiunea antiiflamatorie creşte, retenţia hidrosalină scade, inhibiţia hipotalamo-hipofizară este tot mai puternică, durata de acţiune mai lungă, dozele echivalente necesare tot mai mici. De notat că produsul cortizon nu figurează în tabel deoarece nu mai este utilizat în practica curentă.

Farmacoterapie. În principiu, glucocorticoizii trebuie consideraţi numai ca tratament simptomatic, cu excepţia unor afecţiuni endocrine, când se folosesc ca terapie de substituţie. *Indicaţii:*

Tabelul 14.1. Prezentare comparativă arătând principalele caracteristici ale glucocorticoizilor

D.C.I.	Structura chimică	Acţiune antiinflamatorie relativă	Retenţie hidrosalină	Inhibiţie hipotalamohipofizară	Durată de acţiune	Doze echivalente (oral)	Observaţii
Hidrocortizon hemisuccinat	HO-cortizon	1	2 +	+	Scurtă	20 mg	Ad-trare i.v.
Prednison	δ-cortizon	3,5	2 +	2 +	Intermediară	5 mg	Ad-trare orală
Metilprednisolon	Metil-δ-hidrocortizon	5	±	2 +	Intermediară	4 mg	Ad-trare per os şi i.v.
Triamcinolon	Fluoro-δ-hidrocortizon	5	0	2 +	Intermediară	4 mg	Ad-trare per os, i.m., local
Dexametazonă	Metil-fluoro-δ-hidrocortizon	30	0	3 +	Lungă	0,75 mg	Ad-trare per os şi i.v.
Betametazonă	Poziţie diferită a radicalului metil	35	0	3 +	Lungă	0,60 mg	Ad-trare i.m. şi locală

a) Boli reumatismale şi alte afecţiuni ale aparatului locomotor: reumatism articular acut (RAA); (poli)artrită reumatoidă (formele complicate); artrita juvenilă idiopatică (= artrita reumatoidă juvenilă); bursite; tenosinovite; spondilită anchilozantă (formele rezistente); artrita psoriazică; hemartroze în cadrul hemofiliei.
b) Boli de colagen (= colagenoze = boli ale ţesutului conjunctiv) care impun tratamente de lungă durată pe cale orală sau prin puls-terapie i.v. (adică administrarea, la anumite intervale, a unor doze mari printr-o PEV de scurtă durată): lupus eritematos sistemic (LES); dermatomiozită; polimiozită; poliarterită nodoasă (= panarterită nodoasă); sclerodermie; vasculite alergice tip purpura reumatoidă.
c) Boli dermatologice: psoriazis; sindrom Stevens-Johnson; mycosis fungoid.
d) Reacţii alergice acute şi supraacute care necesită tratamente de urgenţă (tratamente de scurtă durată cu doze mari de forme injectabile i.v.): edem laringian acut; crize severe de astm bronşic; boala serului; reacţii posttransfuzionale; şoc anafilactic (***ATENŢIE***, aici primul medicament este adrenalina s.c., eventual i.v. lent după diluare).
e) Boli ale aparatului respirator: astm bronşic (unele crize); sarcoidoza pulmonară; sindromul Löffler; unele pleurezii serofibrinoase (numai în asociere cu tratamentul etiologic!).
f) Boli cardiovasculare: valvulite reumatismale în faza de constituire (să NU ajungă valvulopatii sechelare, adică leziuni permanente!); unele miocardite; pericardite serofibrinoase (fără tamponada cordului, când impun evacuarea urgentă a revărsatului intrapericardic!); stări de şoc (administrare i.v. în doze mari).
g) Boli ale aparatului digestiv: boala Crohn (ileita terminală); rectocolita ulcero- hemoragică (ambele sunt boli autoimune).
h) Boli ale aparatului urinar: sindrom nefrotic; nefropatie lupică.
i) Boli ale sistemului nervos: edem cerebral acut (tratament de urgenţă cu doze mari i.v.); scleroză multiplă (= scleroza în plăci); cloazonare a canalului rahidian în urma unei meningite; polineuropatie.
j) Boli endocrine, în care corticosteroizii sunt folosiţi ca tratament substitutiv: insuficienţa corticosuprarenală acută; insuficienţa corticosuprarenală cronică (boala Addison); hiperplazia congenitală a glandelor suprarenale.
k) Boli oftalmologice (se folosesc şi sub formă de preparate locale): afecţiuni alergice şi inflamatorii ale ochiului; irite; iridociclite; uveită; coroidită; corioretinită; conjunctivită alergică; nevrită optică.
l) Boli hematologice: anemie hemolitică autoimună (AHAI); purpură trombocitopenică imunologică (PTI); trombocitopenii secundare; anemie hipoplastică

congenitală; aplazie medulară; leucemii acute; coagulare intravasculară diseminată (CID); respingerea transplantului medular; boala de iradiere.
m) Boli oncologice (cancere): limfom malign hodgkinian (LMH); limfom malign nehodgkinian (LMNH, LNH).
n) Unele stări infecţioase şi parazitare (***Atenţie***, numai în asociere cu tratamentul etiologic!); şoc septic; meningită cu cloazonări în canalul rahidian; trichineloză.
o) Toate bolile autoimune: anemia hemolitică autoimună, tiroidita autoimună, hepatita cronică autoimună, boala Crohn, colita ulceroasă,

Farmacoepidemiologie. Ctrind. glucocorticoizilor sistemici (unele dintre ele temporare sau necesitând un tratament paralel): sarcină (factor de risc C → cap.29); ulcer gastroduodenal; varicelă, herpes zoster, alte infecţii (eventual glucocorticoizi permişi sub protecţie de antibiotice); obezitate; diabet zaharat; hipertensiune arterială; insuficienţă renală avansată; osteoporoză; atrofii musculare; unele psihoze.

Farmacotoxicologie. Reacţii adverse ale glucocorticoizilor sistemici – A se vedea şi → cap.30 – REACŢII ADVERSE (EFECTE SECUNDARE) ALE MEDICAMENTELOR

~ încetinirea creşterii la copii;
~ întârzierea proceselor de cicatrizare;
~ sindrom (aspect) cushingoid: obezitate, facies lunar, depozit de grăsime „în cocoaşă de bizon";
~ edeme periferice prin retenţie hidrosalină;
~ acnee, vergeturi, echimoze, pilozitate excesivă pe membre (= hipertricoză);
~ hipertensiune arterială;
~ creşterea aciditătii gastrice cu producerea de ulcer gastric sau duodenal („ulcer cortizonic"), eventual cu hemoragie digestivă superioară;
~ osteoporoză; prin decalcifierea oaselor;
~ atrofii musculare;
~ hiperglicemie până la diabet cortizonic;
~ insomnii; psihoze («psihoză cortizonică»); stări de euforie sau de agitaţie;
~ scăderea rezistenţei antiinfecţioase (favorizează tbc, infecţii fungice);
~ inhibarea secreţiei naturale de glucocorticoizi, eventual cu atrofie de corticosuprarenală;
~ limfopenie şi eozinopenie.

Profilaxia reacțiilor adverse postcortizonice, în special în curele lungi: regim desodat, hiperproteic, hipoglucidic; administrarea de supliment de calciu + vitamina D, preparate cu potasiu (clorură de K, Aspacardin); protectoare ale mucoasei gastrice (Almagel A®, Dicarbocalm®, Maalox®); protecție față de infecții (evitarea contactelor, antibioticoterapie orală).

14.4.2.2. Glucocorticoizi injectabili de uz local

~ **Betametazon (Diprophos®)** fiole cu suspensie pentru uz i.m. (urmărind efecte sistemice → § 14.4.2.1] dar administrat și periarticular (în reumatologie) și intralezional (în dermatologie).

~ **Metilprednisolon (Lemod® Solu)** liofilizat pentru preparat soluție utilizată și pentru acțiune sistemică [→ § 14.4.2.1.] dar și local în bursite, tenosinovite.

~ **Hidrocortizon acetat** (liofilizat + solvent) administrat pentru acțiunea antiinflamatorie locală intraarticular, epidural, intraconjunctival, intranazal, în clismă.

14.5. MEDICAȚIA GLANDEI TIROIDE
[Drugs to improve thyroid gland function]

[Cod ATC: H 03}

14.5.1. HORMONII TIROIDIENI *[Thyroid hormones]*

[Cod ATC: H 03 AA]

Hormonii naturali sunt T3 (triiodtironina) și T4 (tetraiodtironina = tiroxina), produși sub acțiunea tireostimulinei (*TSH = thyroid stimulating hormone)* secretată de hipofiza anterioară care la rândul ei este activată de hormonul eliberator de TSH (*thyrotropin releasing factor*) emis de hipotalamus.

Preparat farmaceutic:

~ **Levotiroxină (Euthyrox®)** comprimate. *Ind.*: hipotiroidism; postoperator după tiroidectomie.

14.5.2. PREPARATE ANTITIROIDIENE *[Antithyroid agents]*

[Cod ATC: H 03 B]

14.5.2.1. Derivați de imidazol:

~ **Carbimazol.** *Ind.*: boala Basedow; pregătirea preoperatorie pentru tiroidectomie subtotală sau cea totală. *R.adv.*: leucopenie, hepatită toxică

~ **Tiamazol (Thyrozol®)** comprimate. Aceleași *indicații* și *reacții adverse.*

14.5.2.2. Preparate pe bază de iod (iodoterapice)

~ **Kaliu iodat (Jodid®)** comprimate a 100 și 200 μg. *Ind.*: gușa endemică; hipertiroidism; pregătire preoperatorie pentru tiroidectomie. (***ATENȚIE***, a NU se confunda cu iodura de potasiu, comprimate a 100 mg, *indicată* pentru contracararea efectelor nocive ale iodului radioactiv asupra tiroidei, în caz de accident nuclear!)

14.6. MEDICAȚIA GLANDELOR PARATIROIDE
[Drugs to improve parathyroid glands function]

[Cod ATC: H 05 A]

14.6.1. HORMONUL PARATIROIDIAN *[Parathyroid hormone (PTH)]*

[Cod ATC: H 05 AA]

Hormonul natural al celor 4 glande paratiroide este parathormonul cu acțiune de extragere a calciului din oase pentru menținerea calcemiei normale. Este deci un hormon hipercalcemiant care favorizează absorbția intestinală a calciului și absorbția calciului în tubii contorți proximali din rinichi. Eliberarea parathormonului are loc prin mecanism de feed-back, în funcție de concentrația serică a calciului.

Preparat farmaceutic:

~ **Teriparatid (Forsteo®** – stilou injector = pen preumplut) este fragmentul activ al hormonului paratiroidian uman. Stimulează osteogeneza. *Ind.*: osteoporoza la femei postmenopauză.

14.6.2. ANTIHORMONI PARATIROIDIENI *[Antiparathyroid agents]*

[Cod ATC: H 05 B]

14.6.2.1. Preparate pe bază de calcitonină

Calcitonina endogenă (din organism) este un hormon peptidic antagonist parathormonului, adică are efect hipocalcemiant, inhibând resorbția osoasă prin reglarea numărului și activității osteoclastelor. Ea este secretată de celulele parafoliculare din glanda tiroidă ca răspuns direct la nivelurile serice crescute de calciu (reamintim că celulele foliculare ale tiroidei secretă hormonii tiroidieni T_3 și T_4).

Preparat farmaceutic:

~ **Calcitonină (Miacalcic®** – fiole inj.s.c, i.m., i.v.). Este un polipeptid sintetic cu acțiune hipocalcemiantă dar în condiții patologice, în situații normale având efecte slabe. *Ind.*: boala Paget, hipervitaminoză D, metastaze osoase în diverse cancere, imobilizare prelungită.

14.6.2.2. Alte preparate antiparatiroidiene

~ **Cinacalcet (Mimpara®** – comprimate filmate) scade direct secreția de parathormon, implicit scăzând și calcemia. *Ind.*: hiperparatiroidism secundar în insuficiența renală terminală.

~ **Paricalcitol** (fiole inj.). Analog de sinteză al vitaminei D, scade secreția de parathormon și normalizează homeostazia calciului și fosforului, combătând astfel tulburările metabolice osoase asociate cu bolile renale cronice. *Ind.*: hiperparatiroidismul secundar din insuficiența renală cronică în program de hemodializă.

14.7. HORMONI ANDROGENI ȘI ANTIANDROGENI *[Androgenic hormones & antiandrogen agents]*

Hormonii androgeni sunt hormonii masculini naturali, incluzând testosteronul și derivatul său metabolic, dihidrotestosteronul (DHT).

14.7.1. HORMONI ANDROGENI *[Androgenic hormones]*

[Cod ATC: G 03 B]

Testosteronul are o structură chimică steroidiană și este secretat de către celulele interstițiale Leydig din testicul sub acțiunea hormonului luteinizant *[LH]*.din hipofiza anterioară. Acesta este, la rândul lui, sub influența unui alt hormon reglator, factorul de eliberare a luteohormonului *[LHRH = luteinizing hormone releasing hormone]* produs de hipotalamus.Testosteronul exercită două funcții importante:

a) La bărbați, functia androgenică prin care determină dezvoltarea caracterelor sexuale secundare cum ar fi: pilozitatea de tip masculin, dezvoltarea scheletului și a musculaturii, îngroșarea vocii, repartiția depozitelor de grăsime, caracterele psihice ale sexului bărbătesc.

b) Funcția anabolică ce constă în stimularea sintezei de proteine și a eritropoiezei.

În organism, testosteronul suferă transformarea în dihidrotestosteron care îndeplinește roluri importante, fiind responsabil printre altele cu manifestarea efectelor androgenice și fiind de 1,5 ori mai anabolic decât testosteronul. Un nivel scăzut de testosteron determină atrofii musculare, demineralizarea oaselor, atrofierea penisului, diminuarea libidoului, impotență, sterilitate, dispunerea depozitelor de grăsime după un tipar feminin, stare de depresie, scăderea capacității de concentrare, insomnii.

La femei, testosteronul are efect antiestrogenic producând virilizare și împiedicând ovulația.

Industria farmaceutică furnizează testosteronul sub următoarele denumiri și forme:

~ **Androgel** – gel ptr. aplicare pe piele (acționează prin absorbție percutană);

~ **Nebido** – fiole inj.;

~ **Undestor® (Testocaps)** – capsule moi, conținând derivatul sintetic undecanoat de testosteron, care este activ oral.

Tabelul 14.2. Determinismul secreției de hormoni sexuali privit paralel împreună cu acțiunile hormonale diferite la cele două sexe

La bărbați		La femei	
HIPOTALAMUSUL		HIPOTALAMUSUL	
secretă		secretă	
Hormonul (factorul) eliberator de hormon foliculo-stimulant *[FSHRH]*	Hormonul (factorul) eliberator de hormon luteinizant *[LHRH]*	Hormonul (factorul) eliberator de hormon foliculo-stimulant *[FSHRH]*	Hormonul (factorul) eliberator de hormon luteinizant *[LHRH]*
care acționează asupra	care acționează asupra	care acționează asupra	care acționează asupra
Hipofizei anterioare	Hipofizei anterioare	Hipofizei anterioare	Hipofizei anterioare
care secretă	care secretă	care secretă	care secretă
Hormonul foliculo-stimulant *[FSH]* (gonadotrofina A)	Hormonul luteinizant *[LH]* (gonadotrofina B)	Hormonul foliculo-stimulant *[FSH]* (gonadotrofina A)	Hormonul luteinizant *[LH]* (gonadotrofina B)
care acționează asupra	care acționează asupra	care acționează asupra	care acționează asupra
Testicului: pe tubii seminiferi	Testicului: pe celulele interstițiale Leydig	Ovarului: pe foliculii ovarieni	Ovarului: pe corpul galben
unde favorizează	care secretă	care secretă	care secretă
Spermatogeneza: formarea și maturizarea de la spermatidă la spermatozoid	Testosteronul: caracterele sexuale primare și secundare masculine și efect anabolizant	Hormonii estrogeni (estradiolul, estrona și estriolul): caracterele sexuale primare și secundare feminine; intervin în faza I (proliferativă) a ciclului menstrual	Hormonii progestogeni (progesteronul): intervin în faza a II-a (secretorie) a ciclului menstrual; consolidează sarcina

Abrevieri din lb. engleză. *FSHRH = follicle stimulating hormone releasing hormone; LHRH = luteinizing hormone releasing hormone; FSH = follicle stimulating hormone; LH = luteinizing hormone.*

Ind. testosteronului. La bărbați: hipogonadism; impotență în criptorhidie. La femei: cancer de sân inoperabil, cancer de endometru. Pentru ambele sexe: stări de denutriție, de deficit proteic, aplazie medulară.

Ctrind.: afecțiunile prostatei (hiperplazie benignă, adenocarcinom).

14.7.2. ANTIANDROGENI *[Antiandrogens]* [Cod ATC: G 03 HA & L 02 BB]

Au acțiune de blocare a receptorilor androgenici și determină regresia tumorilor maligne ale prostatei. Se asociază cu celelalte măsuri terapeutice în aceste afecțiuni.Produse din această grupă:

~ **Cyproteron (Androcur®** – comprimate). *Ind.* La bărbați: cancer de prostată (în asociere cu triptorelină,- care este inhibitor al secreției de gonadotrofine).. La femei: hirsutism; substituție hormonală postmenopauză.

~ **Flutamidă (Flutasin®** – comprimate). *Ind.*: cancer de prostată.

~ **Bicalutamidă (Casodex®** – comprimate filmate) este un antiandrogen nesteroidian care blochează receptorii androgenici. *Ind.*:cancer de prostată.

14.7.3. MEDICAMENTE INDICATE ÎN HIPERTROFIA BENIGNĂ DE PROSTATĂ (HBP)] *[Drugs used in benign prostatic hypertrophy]* [Cod ATC: G 04 C]

Efectul optim – în cazul simptomelor de intensitate moderată care însoțesc HBP – îl realizează un α1-blocant adrenergic (care împiedică acțiunea de relaxare a detrusorului vezical și acțiunea de contractură a sfincterului vezical, ambele comandate de sistemul simpatic). Se folosesc totuși medicamente din mai multe grupe:

14.7.3.1. Blocante α1-adrenergice:

~ **Alfuzosin (Alfuran MR** – comprimate cu eliberare prelungită; **Xatral®SR-LP** – compr. filmate cu eliberare prelungită) este un antagonist selectiv al receptorilor α-1 adrenergici la nivelul trigonului vezical, uretrei și prostatei. *Ind.:* tulburări funcționale în HBP.

~ **Tamsulosin (Tamsulosin Teva** – compr. cu eliberare prelungită) este blocant selectiv al receptorilor α1-adrenergici. Aceleași *indicații.*

14.7.3.2. Inhibitori ai testosteron-5α-reductazei

De notat că pot avea efect teratogen asupra produsului de concepție, dacă partenera rămâne însărcinată și că scad concentrația antigenului prostatic specific (= PSA, marker al cancerului de prostată), falsificând astfel rezultatele. *Reacții adverse*: scăderea libidoului, impotență.

~ **Finasterid (Proscar®** – comprimate filmate) inhibă 5-α-reductaza, enzima care dirijează transformarea testosteronului în dihidrotestosteron la nivelul prostatei.

~ **Dutasterid (Dutasterid Teva** – capsule moi) scade concentrația dihidrotestosteronului circulant.

Tabelul 14.3. Paralelă prezentând tratamentul în hipertrofia benignă de prostată alături de strategia terapeutică în cancerul (adenocarcinomul) de prostată.

Hipertrofia benignă de prostată (= adenomul de prostată)	Cancerul de prostată (= adenocarcinmul prostatei)
Se inițiază tratament medicamentos până a NU se produce retenție acută de urină și anume: – cu antagoniști α-adrenergici: alfuzosin (Xatral); – cu inhibitori ai testosteron-5-α-reductazei: finasterid (Proscar). – cu Serenoa repens (Prostamol uno)	Tratamentul medical se asociază obligatoriu cu cel chirurgical. Iradiere cu accelerator de particule. Tratament hormonal cu estrogeni sau cu anti-androgeni (bicalutamidă = Casodex) plus triptorelină (= Diphereline, analog al hormonului de eliberare a gonadotrofinelor din hipotalamus). Orhiectomie sau castrare chimică ptr.scăderea nivelului de testosteron. Citostatice
Tratament chirurgical: Rezecție transuretrală (TURP) sau prin incizie suprapubiană (urmată de cateter uretro-vezical permanent o săptămână).	Prostatectomie urmată de tratamentul medical menționat mai sus

14.7.3.3. Produse homeopate

~ **Gentos** – comprimate sublinguale și soluție orală în picături – conține extrase din plante (printre care palmierul pitic american), iodură de potasiu, fier picrinic.

14.7.3.4. Produse naturiste

~ **Stem prostată** – capsule conținând extracte și pulberi din 8 plante, printre care șofran de India, palmier pitic, lăptișor de matcă etc.

~ **Prostabium** – tablete conținând extract de palmier pitic (*Saw palmetto*), de sburătoare (*Epilobium*), de prun african (*Pygeum*), de frunze de urzică (*Urtica dioica*) și de *Curcuma.*

~ **Pygeum Pro** – capsule conținând scoarță de prun african (care are în compoziție un amestec de lipide și β-sitosterol).

14.8. HORMONI ESTROGENI
[Estrogens] [Cod ATC: G 03 C]

Hormonii estrogeni sunt hormonii sexuali feminini, cu structură chimică steroidiană, sintetizați în cea mai mare parte în ovare (în foliculii ovarieni și corpul galben) și într-o cantitate mai mică în glandele suprarenale. În timpul sarcinii se sintetizează și de către placentă. Producerea estrogenilor are loc sub acțiunea hormonului foliculostimulant (FSH) din hipofiza anterioară. Acesta, la rândul său, este eliberat sub acțiunea hormonului (factorului) de eliberare a hormonului foliculostimulant (FSRH) din hipotalamus (= gonadorelina-RH). ***ATENȚIE,*** hormonii estrogeni se sintetizează și la bărbați în cantități mici la nivelul testiculului; de asemenea o anumită cantitate de testosteron (hormon sexual masculin) se transformă sub acțiunea unei enzime în estrogeni.

Sinteza hormonilor sexuali naturali în organism – atât cei masculini cât și cei feminini – pornește de la molecula de colesterol și parcurge următorul lanț de modificări:

Colesterol → Pregnenolon → Progesteron → 17 alfa – Hidroxiprogesteron → 4-Androsten- 3, 17 –dion →Testosteron → 19 –Hidroxitestosteron → Estradiol → Estronă.

Hormonii estrogeni naturali sunt **estradiolul, estrona (foliculina)** și **estriolul**. Dintre acești hormoni naturali doar estriolul poate fi folosit pe cale orală în tratament. Ceilalți doi hormoni administrați pe cale orală nu au nici un efect (se metabolizează rapid în ficat și sunt inactivați), iar dacă sunt administrați pe cale injectabilă se metabolizează la fel de repede repede, efectul lor fiind inexistent. Din acest motiv, sunt folosiți estrogeni sintetici (fie prin esterificare a hormonului natural, fie prin substituirea lor cu derivați) care vor fi metabolizați mai încet în organism.

Hormonii estrogeni au următoarele acțiuni:

– dezvoltarea vaginului, a uterului, ovarului și a trompelor uterine;
– dezvoltarea caracterelor sexuale feminine secundare (creșterea sânilor, pilozitatea axilară și pubiană, dispunerea depozitelor de țesut adipos în anumite zone ale corpului, timbrul vocii;
– concentrația hormonilor estrogeni se modifică de mai multe ori în timpul ciclului menstrual. Ei intervin în prima fază (faza proliferativă) a ciclului menstrual, favorizând creșterea și dezvoltarea endometrului (mucoasa uterină);
– maturarea ovulului, făcându-l apt pentru fecundare;
– vascularizarea optimă și activarea mucoasei uterine;
– dezvoltarea colului uterin, secreția lui (mucusul cervical) devine fluidă și favorizează înaintarea spermatozoizilor spre uter;
– deschiderea cervixului (colului uterin = gâtului uterin) pentru a permite pătrunderea în uter a spermei;

– acționează asupra hipofizei anterioare când ovulul este matur și astfel declanșează în mod indirect ovulația.

În perioada de menopauză scade cantitatea secreției de estrogeni, proces care este însoțit de tulburări ale ciclului menstrual, nervozitate, transpirații și pot apărea la femei unele caractere masculine.

Există deci estrogeni naturali (estronă = foliculină, estradiol, estriol) și estrogeni semisintetici, furnizați de industria farmaceutică. *Indicațiile* lor: tratament substitutiv în deficitul estrogenic, hipogonadism de origine hipotalamică, hipofizară sau ovariană; atrofia mucoaselor genitale (în aplicații locale); osteoporoză postmenopauză; contracepție. *Ctrind.* în sarcină. Produse farmaceutice:

 # Estradiol: estrogen natural *ind.* în amenoree, endometrite postpartum și postabortum, livrat sub mai multe denumiri comerciale și forme de prezentare:

~ **Climara®** – sistem transdermic;
~ **Estreva®** – gel conținând estradiol hemihidrat;
~ **Lenzetto®** – spray cutanat + pompă de dozare;
~ **Oestrogel®** – gel conținând 17-β-estradiol (cu regletă de dozare).

14.9. HORMONI PROGESTOGENI
[Progestagens] [Cod ATC: G 03 D]

Alcătuiesc un grup de hormoni steroidieni, dintre care principalul este **progesteronul**. Acesta este secretat de corpul galben ovarian, în faza a doua a ciclului menstrual (faza secretorie), sub acțiunea hormonului luteinizant *[LH]* produs de hipofiza anterioară. La rândul lui, hormonul luteinizant este secretat sub acțiunea hormonului (factorului) eliberator de hormon luteinizant din hipotalamus. Proprietățile lor au determinat utilizarea pe scară largă în contracepție.

În momentul ovulației (ziua a 12-16-a a ciclului menstrual), foliculul ovarian rupt prin ieșirea ovulului, își schimbă structura, devenind corpul galben, secretor de progesteron. Dacă ovulul nu este fertilizat, corpul galben regresează și producția de progesteron încetează; va urma un nou ciclu menstrual. Dacă ovulul este fertilizat de un spermatozoid, progesteronul este secretat în continuare, favorizează creșterea vascularizației endometrului și glandele de la acest nivel, având un rol important în păstrarea sarcinii în primele luni. Din săptămâna a 12-a de sarcină, secreția de progesteron este preluată de placentă, care între timp s-a format și s-a dezvoltat.

Progestogenii sunt *indicați* în contracepție; amenoree; endometrioză; cancer hormono-dependent. În grupa lor se includ:

14.9.1. DERIVAȚI DE PREGNEN *[Pregnane derivatives]*

[Cod ATC: G 03 DA]

~ **Progesteron natural,** activ numai sub formă injectabilă

~ **Arefam** – capsule moi

~ **Crinone** – gel vaginal

~ **Lutinus** – comprimate vaginale

~ **Mastoprofen** – gel cutanat ptr. aplicații pe sâni

~ **Utrogestan®** – capsule moi conținând progesteron micronizat, putându-se administra pe cale orală sau gel intravaginal.

~ **Medroxiprogesteron (Sayana** – suspensie injectabilă în seringi preumplute ptr.s.c.). Se injectează s.c.în partea antero-laterală a coapsei sau în peretele abdominal. *Ind.* pentru contracepție pe termen lung.

14.9.2. DERIVAȚI DE PREGNADIEN *[Pregnadien derivatives]*

[Cod ATC: G 03 DB]

~ **Dihidrogesteron (Duphaston®** – comprimate filmate), *ind.* pentru substituție hormonală; dismenoree, metroragii, endometrioză, iminență de avort.

~ **Nomegestrol (Lutenyl®** – comprimate). Progestativ de sinteză. *Ind.:* amenoree, metroragii, sindrom premenstrual.

14.9.3. DERIVAȚI DE ESTREN *[Estren derivatives]* [Cod ATC: G 03 DC]

~ **Linestrol (Orgametril®** –comprimate). *Ind.:* endometrioză, amenoree, menometroragii.

14.10. STIMULANTE ALE OVULAȚIEI *[Ovulation stimulants]* [Cod ATC: G 03 G]

14.10.1. GONADOTROPINE *[Gonadotropins] [Cod ATC: G 03 GA]*

Sunt hormonii care au efect stimulant asupra gonadelor (la femei, evident, ovarele). În mod natural, hipofiza anterioară secretă hormonul foliculo-stimulant și hormonul luteinizant (ambii sub acțiunea hormonilor corespunzători emiși de hipotalamus (→ Fig. 14.1. și tabelul 14.2.). Industria farmaceutică livrează:

~ **Gonadotrofina corionică (Pregnyl®** – liofilizat + solvent ptr.soluție inj.) realizează declanșarea ovulației și dezvoltarea corpului galben. *Ind.* la femei: iminență de avort, sterilitate prin absența ovulației; la bărbați: criptorhidie, hipogonadism hipogonadotrofic.

~ **Folitropină alfa (Bemfola®** – stilou preumplut cu soluție injectabilă) este hormonul foliculostimulant (FSH) uman recombinant (în organism este secretat de hipofiza anterioară). *Ind.* la femei: absența ovulației; la bărbați: stimularea spermatogenezei..

~ **Hormon foliculostimulant (Fertavid®** – soluție injectabilă s.c.), *ind.* în infertilitate feminină prin anovulație.

14.10.2. STIMULANTE SINTETICE ALE OVULAȚIEI *[Synthetic ovulation stimulants]* [Cod ATC: G 03 GB]

~ **Clomifen (Clostylbegyt®** – comprimate). Este un antiestrogen cu efect de stimulare a ovulației. *Ind.*: sterilitate, amenoree.

14.11. REGLAREA HORMONALĂ A CICLULUI MENSTRUAL *[Hormonal coordination of menstrual cycle]* → Fig. 14.2

Un ciclu menstrual cu o durată medie de 28 de zile, cuprinde două faze, cu o durată aproximativ egală, separate prin fenomenul de ovulație.

I. **Faza foliculinică**, în care hormonul foliculostimulant (FSH secretat de hipofiza anterioară sub acțiunea hormonului eliberator *[releasing]* de hormoni gonadotropi emis de hipotalamus) schițează o tendință la creștere, având drept urmare stimularea și maturizarea foliculilor ovarieni. Aceștia încep să secrete estrogeni, care produc creșterea și îngroșarea mucoasei uterine (endometrului), modificări necesare pentru evenimentele ulterioare.

În paralel, hormonul luteinizant (LH secretat tot de hipofiza anterioară, (tot sub acțiunea hipotalamusului), începe și el o creștere treptată care devine tot mai accentuată, marcând apogeul în general în ziua a 14-a. Efectul acestei modificări a LH-ului se face resimțit prin creșterea progesteronului până la producerea ovulației (aproximativ ziua a 14-a).

Sub acțiunea estrogenilor, mucoasa uterină este în plină regenerare (după menstruația anterioară), deci endometrul se află în **faza proliferativă**, urmând să devină apt pentru nidația (încuibarea, implantarea) ovulului în eventualitatea în care acesta va fi fecundat

II. În momentul (ziua a 14-a) când progesteronul (sub acțiunea LH care marchează un vârf) înregistrează o concentrație importantă, are loc **ovulația**, adică desprinderea unui ovul complet maturizat din foliculul ovarian unde s-a dezvoltat și trecerea lui spre trompa uterină, pe care o va străbate până la pătrunderea în cavitatea uterului. Eventuala fecundare (penetrare de către un

spermatozoid) a ovulului are loc în treimea externă a trompei uterine. Imediat înainte de următoarea menstruație, nivelul de estrogeni și progesteron înregistrează o scădere abruptă.

III. După ovulație există două posibilități:

a) Ovulul NU a fost fecundat și ciclul continuă până în ziua a 28-a (aproximativ) prin **faza luteinică**, dominată de secreția de progesteron. Acesta este produs de foliculul ovarian abandonat de ovulul detașat și în care se dezvoltă corpul galben. În ultimele zile, endometrul intră în **faza secretorie**, pregătind menstruația următoare.

b) Ovulul a fost fecundat de către un spermatozoid, devenind zigot (ou). El se implantează în mucoasa uterină, unde se va dezvolta embrionul uman, apoi fătul cu organele complet formate. În toată această lungă perioadă de sarcină (cca 40 de săptămâni) secreția hormonală dominantă este cea de progesteron, asigurată inițial de către corpul galben de sarcină din ovar și ulterior de către placentă.

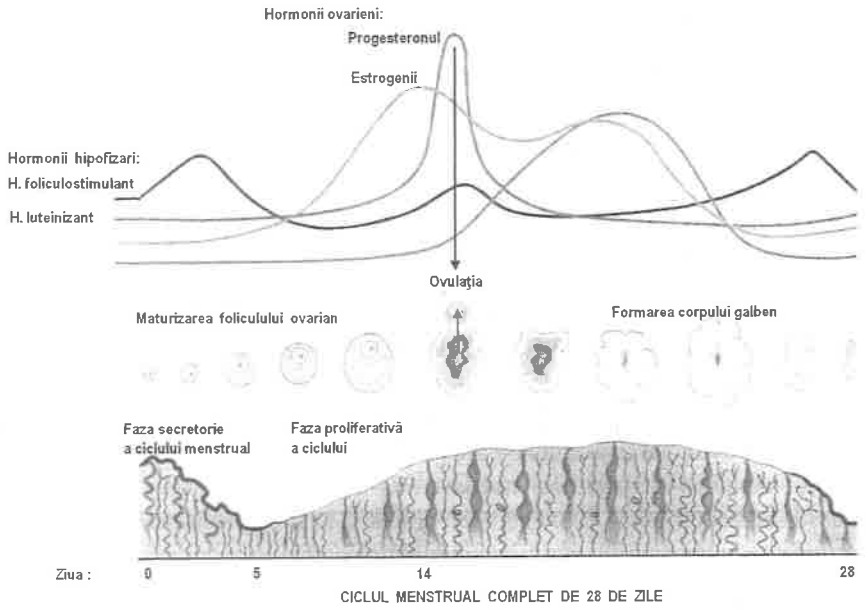


Fig.14.2. Coordonarea endocrină a ciclului menstrual

14.12. PANCREASUL ENDOCRIN (HORMONII PANCREATICI)

[Endocrine pancreas (pancreatic hormones)]

[Cod ATC: H 04]

Pancreasul este o glandă mixtă, având:

– pe de o parte secreții exocrine: enzimele deverste în tubul digestiv prin canalul pancreatic principal Wirsung și canalul pancreatic accesor: tripsinogenul, chimotripsinogenul, amilaza pancreatică, lipaza pancreatică, carboxipeptidazele și elastaza;

– pe de altă parte secreții endocrine sub formă de hormoni eliberați direct în sânge. Componenta endocrină a pancreasului se află situată în coada acestuia, sub forma unor grupări de celule cu o structură diferită față de restul organului, numite insulele Langerhans. Cei doi hormoni cu acțiune antagonistă, provenind din zona endocrină a pancreasului sunt:

~ **Insulina,** hormon cu efect hipoglicemiant (scade concentrația glucozei din plasmă), este secretată de celulele β (sau B) din insulele Langerhans. Acțiunea hipoglicemiantă o realizează prin stimularea pătrunderii glucozei în celule, prin creșterea consumului de glucoză în țesuturi, prin intensificarea glicogenogenezei în ficat și în mușchi, prin diminuarea glicogenolizei, prin transformarea glucozei în trigliceride la nivelul țesutului adipos. Insulina a fost prezentată în detaliu → cap. 8 – MEDICAMENTE PENTRU BOLI DE NUTRIȚIE ȘI METABOLISM; § 8.2.

~ **Glucagonul** este hormonul antagonist insulinei, având acțiune hiperglicemiantă (mărește concentrația glucozei din plasmă). Este secretat de celulele α (sau A) tot din insulele Langerhans și de unele celule din pereții stomacului și duodenului. Efectul hiperglicemiant îl realizează crescând glicogenoliza hepatică și stimulând gluconeogeneza din aminoacizi. În farmacoterapie apare sub denumirea comercială de **Glucagen** și este indicat în hipoglicemiile severe, în special cele determinate de supradozarea insulinei.

15. PRODUSE ANTIINFECȚIOASE DE UZ SISTEMIC
[Antiinfectious agents for systemic use]

DEFINIȚII & EXPLICAȚII

Anatoxină = toxină bacteriană tratată în anumite condiții cu diferite substanțe chimice, astfel încât își pierde toxicitatea dar își păstrează proprietățile antigenice, fiind folosită la vaccinări. Ex.: anatoxină diftерică; anatoxină tetanică; anatoxină botulinică; anatoxină stafilococică.

Clearance-ul creatininei (Cl cr) = volumul virtual de plasmă epurat de creatinină în unitatea de timp (un minut). Este egal cu filtratul glomerular /minut. Normal, la un adult cu o suprafață corporală medie de 1,73 m^2, Cl cr = 120-140 ml /minut, ceea ce înseamnă că prin ambii rinichi împreună filtrează 120-140 ml plasmă /minut.

Colorație Gram = colorație bacteriană diferențială, permițând împărțirea bacteriilor în gram-pozitive (cele care reține violetul de gențiană, apărând la microscop colorate în violet) și gram-negative (cele care NU reține violetul de gențiană, apărând la microscop colorate în roșu)

Enterobacteriacee = familie de bacili gram-negativi, în cea mai mare parte cu habitat intestinal, având o patogenitate foarte ridicată. Se încadrează aici: *Escherichia coli*, cu numeroase tipuri, agent etiologic al unor gastroenterite infecțioase; *Salmonella typhi*, agentul etiologic al febrei tifoide; alte salmonele care produc toxiinfecții alimentare; *Shigella disenteriae*, agentul dizenteriei bacilare; *bacilul Proteus*, agent al unor tulburări digestive etc.

Fungus (plural *fungi*) = organism eucariot (cu materialul genetic localizat în nucleu și cu membrane de protecție a formațiunilor din celulă), unicelular sau multicelular și care aparține marelui grup al ciupercilor (= regnul fungi). În patologia infecțioasă se studiază fungii microscopici cu acțiune patogenă.

Incidență = numărul de cazuri noi dintr-o boală apărută în populație într-o anumită perioadă (ex.: în decursul unui an).

Micromicete = ciuperci microscopice saprofite sau parazite.

MRSA = methicillin-resistant Staphylococcus aureus = tulpinile de stafilococ auriu rezistente la antibiotice din clasa peniciline.

MSSA = methicillin-sensitive Staphylococcus aureus = tulpinile de stafilococ auriu sensibile la antibiotice din clasa peniciline.

Prevalență = numărul de cazuri noi dintr-o boală apărută în populație plus numărul de cazuri din aceeași boală existente încă în evidență dinainte (și nevindecate), ambele însumate într-o aceeași perioadă (ex.: în decursul aceluiași an). Este evident că prevalența este mai mare decât incidența.

* * *

§ CLASIFICAREA GERMENILOR BACTERIENI (A «MICROBILOR») *[Bacteria classification]*

În tabelul 15.1 este prezentată clasificarea principlilor germeni bacterieni, denumirile lor din sistematică alături de cele uzuale, rolul lor patogen, afinitățile tinctoriale și principalii agenți antimicrobieni la care este sensibilă fiecare specie. Subliniem însă importanța antibiogramei pentru stabilirea tratamentului cu antibiotice la fiecare caz în parte, deoarece există tulpini bacteriene care fac excepție și prezintă rezistență față de antibioticele recomandate în literatura de specialitate.

15.1. AGENȚI ANTIMICROBIENI (ANTIBIOTICE & CHIMIOTERAPICE) *[Antibacterial agents]* [Cod ATC: J 01]

Medicamentele din această categorie au proprietatea de a distruge anumite bacterii patogene (efect bactericid) sau de a le inhiba creșterea (efect bacteriostatic). Aici se includ:

- antibioticele, substanțe produse de anumite microorganisme;
- chimioterapicele, substanțe obținute prin sinteză.

În ultimul timp există tendința de a le include pe toate în categoria antibiotice, indiferent de modul în care sunt produse.

Antibioticele, după modul de acțiune, se împart astfel:

~ cele care distrug peretele celular al bacteriilor și determină liza bacteriană (efect bactericid): penicilinele, cefalosporinele, vancomicina, teicoplanina, bacitracina;

Tabelul 15.1. Clasificarea germenilor bacterieni, caracteristicile lor și antibioticele de elecție pentru fiecare specie

Forma exterioară	Afinitatea de colorare	Denumirea din sistematică	Denumirea uzuală	Patogenitate	Principalele antibiotice indicate (aproximativ în ordinea descrescândă a opțiunilor)
I. **Bacterii aerobe**: se dezvoltă bine numai în prezența oxigenului; unele pot fi anaerobe facultative					
Coci (bacterii cu formă de sfere foarte mici = „bobițe")	Coci gram-pozitivi	*Streptococcus pyogenes*	Streptococul β-hemolitic din grupa A	Angină pultacee; otită medie; sinuzită; adenoflegmon; scarlatină; erizipel	Penicilină G; amoxicilină; eritromicină; cefazolină; ceftazidim; ceftriaxon; cefepim; vancomicină; rifampicină; fluorchinolone.
		Streptococcus pneumoniae	Pneumococ	Pneumonie lobară; bronhopneumonie; pleurezie purulentă; meningită purulentă; otită medie supurată; peritonită pneumococică	
		Enterococcus faecalis	Enterococ	Endocardită acută; ITU; septicemie	Ampicilină; gentamicină; vancomicină; fluorchinolone
		MSSA = methycillin sensible Staphylococcus aureus	Stafilococul auriu sensibil la clasa peniciline	Supurații: furuncule; flegmoane; abcese; flebită; mastită	Oxacilină; gentamicină; cefazolin; clindamicină; eritromicină; vancomicină
		MRSA = methycillin resistant Staphylococcus aureus	Stafilococul auriu rezistent la clasa penici – line	Supurații profunde: stafilococie pleuropulmonară; endocardită; osteomielită; meningită purulentă; endo metrită; septicemie	Vancomicină; teicoplanină
	Coci gram-negativi	*Neisseria gonorrheae*	Gonococ	Gonoree (blenoragie); peritonită gonococică; artrită gonococică	Ceftriaxon; cefixim; fluorchinolone
		Neisseria meningitidis	Meningococ	Meningita cerebrospinală epidemică; septicemie cu sindrom CID	Ceftriaxon; cefotaxim; cefuroxim; rifampicină

(continuare în pagina următoare)

Tabelul 15.1. *(continuare)*

Forma exterioară	Afinitatea de colorare	Denumirea din sistematică	Denumirea uzuală	Patogenitate	Principalele antibiotice indicate (aproximativ în ordinea descrescândă a opțiunilor)
Bacili (bacterii cu formă de mici bastonașe)	Bacili gram-pozitivi	*Bacillus anthracis*	Bacilul antraxului	Antrax (cărbune, dalac) cutanat, pulmonar, digestiv	Penicilină G; fluorchinolone tetraciclină; eritromicină;
		Corynebacterium diphteriae	Bacilul difteric	Angina diferică; crupul diferic	Penicilină G; eritromicină.
		Listeria monocytogenes		Listerioză (granuloame multiple abcedate în diferite organe)	Ampicilină; gentamicină; cotrimoxazol; eritromicină; penicilină G
	Bacili gram-negativi	Familia enterobacteriacee			
		Enterobacter	Gastroenterită acută; ITU; suprainfectarea plăgilor; septicemie		Colistin; gentamicină; fluorchinolone; cotrimoxazol; imipenem
		Escherichia coli (tipuri: *E.coli* enteropatogen; *E. coli* enterotoxigen; *E.coli* enteroinvaziv; *E.coli* enterohemoragic)	Bacilul coli; colibacil	Gastroenterită acută; angiocolită; peritonită acută; ITU; sindrom hemolitic-uremic; infecții oportuniste	Ampicilină; ceftriaxon; cefepim; gentamicină; fluorchinolone; imipenem
		Klebsiella pneumoniae	Pneumobacilul Friedländer	Pneumonie; endocardită; ITU; meningită	Cefalosporine generația a III-a; fluorchinolone; gentamicină; imipenem; cotrimoxazol
		Proteus vulgaris	Bacilul proteus	Gastroenterită acută; ITU; infecții abdominale	Cefalosporine generația a III-a; fluorchinolone; aminoglicozide; imipenem
		Salmonella enteritidis		Toxiinfecții alimentare	Cotrimoxazol
		Salmonella typhi	Bacilul tific	Febra tifoidă	Ceftriaxon; fluorchinolone; amoxicilină; cloramfenicol; ampicilină; cotrimoxazol
		Serratia marcescens		Infecții postoperatorii; ITU; endocardită; septicemie	Cefalosporine generația a III-a; gentamicină; fluorchinolone; imipenem

(continuare în pagina următoare)

Tabelul 15.1. *(continuare)*

Forma exterioară	Afinitatea de colorare	Denumirea din sistematică	Denumirea uzuală	Patogenitate	Principalele antibiotice indicate (aproximativ în ordinea descrescândă a opțiunilor)
Bacili (continuare)	Bacili gram-negativi (continuare)	*Shigella disenteriae*	Bacilul dizenteric	Dizenterie bacilară	Acid nalidixic; cotrimoxazol; tetraciclină
		Yersinia enterocolitica		Gastroenterită acută	Cotrimoxazol; fluorchinolone; cloramfenicol
		Yersinia pestis	Bacilul ciumei	Ciuma (pesta)	Streptomicină; cloramfenicol tetraciclină; gentamicină
		Alte genuri și specii de bacili gram-negativi			
		Bordetella pertussis		Tuse convulsivă	Eritromicină; cotrimoxazol
		Campylobacter jejuni		Gastroenterită acută	Fluorchinolone
		Haemophilus influenzae		Epiglotită; sinuzită; pneumonie; meningită purulentă	Cefalosporine generația a II-a (cefuroxim), a III-a (ceftriaxon) și a IV-a (cefepim); amoxiplus; ampicilină; cotrimoxazol; cloramfenicol; ertapenem; imipenem
		Helicobacter pylori		Ulcer gastric și duodenal	Ampicilină; amoxicilină; claritromicină; metronidazol
		Legionella pneumophila		Pneumonie ± pleurezie (boala legionarilor) [*NOTĂ*: din legiunea unor veterani din USA]	Eritromicină; rifampicină; azitromicină; fluorchinolone; cotrimoxazol
		Pseudomonas aeruginosa	Bacilul piocianic	Supurații; suprainfectări de plăgi și arsuri; infecții abdominale; meningită purulentă; ITU; septicemie	Ceftazidim; cefoperazon; amikacină; tobramicină; imipenem; cefepim; cefpirom
		Vibrio cholerae	Vibrionul holeric	Holera	Tetraciclină; fluorchinolone; cotrimoxazol

(continuare în pagina următoare)

Tabelul 15.1. *(continuare)*

Forma exterioară	Afinitatea de colorare	Denumirea din sistematică	Denumirea uzuală	Patogenitate	Principalele antibiotice indicate (aproximativ în ordinea descrescândă a opțiunilor)
Bacili (continuare)	Bacili acido-alcoolo rezistenți	*Mycobacterium tuberculosis*	Bacilul tuberculozei; bacilul Koch; BK	Tuberculoza pulmonară și extrapulmonară	Isoniazidă; streptomicină; rifampicină; etambutol; pirazinamidă; ofloxacin
Spirochete (bacterii cu formă helicoidală)	Impregnare argentică	*Leptospira icterohaemorrhagica*		Leptospiroza icterohemoragică	Penicilină G; tetraciclină
		Treponema pallidum		Sifilis (lues)	Penicilină G; moldamin
II. **Bacterii anaerobe**: NU se pot dezvolta în mediu bogat în oxigen					
Bacili anaerobi	Bacili gram-pozitivi	*Clostridium botulinum*	Bacilul botulinic	Botulismul (toxiinfecție alimentară)	Metroniazol; cloramfeni- col. Ser antibotulinic
		Clostridium difficile		Colită mucomembranoasă	Vancomicină per os; metronidazol
		Clostridium perfringens		Gangrenă gazoasă	Penicilină G; metronidazol. Ser antigangrenos polivalent.
		Clostridium tetani	Bacilul tetanic	Tetanos	Penicilină G; metronidazol; anatoxină tetanică purificată și adsorbită. Imunoglobulină umană specifică antitetanos
	Bacili gram-negativi	*Bacteroides fragilis*		Supurații abdominale; peritonită acută; ITU	Metronidazol; cloramfenicol
		Fusobacterium	Bacilul fusiform	Angină ulceo-necrotică (în asociație cu *Borrelia vincenti*, o spirochetă)	Penicilină G

NOTĂ. Tabelul este doar orientativ, el NU epuizează lista de antibiotice în diferitele infecții. Antibioticoterapia este dirijată – în afara datelor din literatura de specialitate – și după antibiograma de la bolnav precum și după răspunsul clinic la tratament.

~ cele care inhibă sinteza acizilor nucleici din corpul bacterian, împiedicând diviziunea celulară (efect bacteriostatic): eritromicina, cloramfenicolul, tetraciclinele, griseofulvina;

~ cele care modifică permeabilitatea membranei celulare bacteriene, putând fi uneori bactericide, alteori bacteriostatice: polimixina B, amfotericina B;

~ cele care interferează procesele metabolice din celula bacteriană: sulfonamidele, izoniazida, acidul paraaminosalicilic (PAS).

Deoarece au o rată de eliminare diferită, fiecare dintre antibiotice se administrează la diferite intervale (ore) și ritmicitatea fiecăruia trebuie respectată cu strictețe. Ea este stabilită și în funcție de gravitatea infecției tratate.

Trebuie menționat că la nou-născuți și prematuri, dozele sunt (proporțional vorbind) mai mici iar ritmul de administrare este mai rar, deoarece la acești copii foarte mici funcția renală de eliminare este încă deficitară. Deasemenea la bolnavii cu insuficiență renală, dozele se scad și se spațiază în raport cu deficitul funcției renale (evaluat prin clearance-ul creatininei).

Ca regulă generală, orice cură de antibiotice trebuie precedată de antibiograma efectuată asupra germenului patogen izolat și apoi rezultatele tratamentului urmărite prin evoluția infecției, deoarece sensibilitatea germenilor bacterieni poate fi uneori diferită *in vitro* (în laborator) față de cea *in vivo* (în focarul activ de infecție).

§ SUPERCLASA BETA-LACTAMINE
[Betalactam antibiotics]

Cuprinde antibioticele sensibile la enzima bacteriană denumită β-lactamază (penicilinază), care le poate diminua sau chiar anihila activitatea. Aceste antibiotice poartă denumirea de antibiotice β-lactamice, categorie în care se încadrează penicilinele naturale, aminopenicilinele, ureidopenicilinele, carboxipenicilinele, carbapenemele, monobactamii și cefalosporinele. Pentru creșterea eficienței, unele dintre ele sunt produse și livrate în combinație cu inhibitori de β-lactamază.

15.1.1. CLASA PENICILINE *[Penicillin group]* [Cod ATC: J 01 C]

Penicilinele sunt antibiotice bactericide și includ următoarele grupe:

15.1.1.1. Peniciline naturale (sensibile la β-lactamază)

~ **Penicilina G sodică** și **penicilina G potasică.** Sunt peniciline cristaline, titrate în unități internaționale (u.i.). Se prezintă sub formă de pulberi foarte

solubile în apă distilată, în SF și în soluții apoase în general. După dizolvare în SF, administrarea se poate face i.m. sau i.v. la 4-6 ore interval. *Ind.:* infecții streptococice (amigdalită acută, sinuzită, otită medie, pneumonie lobară, erizipel, scarlatină, endocardită subacută); boli infecțioase produse de bacilli gram-pozitivi (difterie, antrax,); unele infecții cu bacterii anaerobe (tetanos, gangrenă gazoasă); infecții cu spirochete (sifilis, leptospiroză). *Ctrind.:* alergie la peniciline; infecții cu stafilococi rezistenți *(= MRSA = methicillin resistant Staphylococcus aureus)*; infecții cu bacil piocianic *(Pseudomonas aeruginosa). Reacții adverse* → a se vedea mai jos.

~ **Benzatin benzilpenicilină (Moldamin®).** Flacoane cu pulbere suspendabilă; se resuspendă în apă distilată. Este o penicilină „de depozit", având absorbție foarte lentă. Administrare strict i.m. o singură injecție/zi, odată la 4-7 zile. *Ind.:* în tratamente de întreținere cu penicilină (ex.: în reumatismul articular acut în perioada de latență), cu scop profilactic. Utilizată în sifilis. *Ctrind.:* alergie la peniciline; infecții acute (acestea necesită obținerea unei concentrații serice înalte și rapide a penicilinemiei); introducerea i.v. (poate determina accidente grave!).

Farmacotoxicologie. Reacții adverse ale penicilinelor injectabile: accidente alergice până la șoc anafilactic; noduli dureroși la locurile de injecție. În sifilis poate apare reacție Herxheimer (această reacție se manifestă prin febră, cefalee, erupții cutanate; ea apare din cauza distrugerii bruște a unui mare număr de treponeme, cu eliberarea unei mari cantități de toxine).

~ **Fenoximetilpenicilină (Penicilină V; Ospen®).** Comprimate ptr. administrare orală și sirop a 400.000 u.i./ 5 ml. Se administrează la 4-6 ore interval, pe stomacul gol cu cel puțin o oră înaintea meselor sau 2 ore după mese Este titrată în u.i.dar și în mg (1 mg = 1.600 u.i.: 400.000 u.i. = 250 mg). NU este atât de alergizantă ca formele injectabile. *Ind.:* infecții acute ușoare respiratorii și din sfera ORL; profilaxia și tratamentul de întreținere în reumatismul articular acut. *Ctrind.:* infecții severe; diaree, vărsături.

§ Profilaxia accidentelor alergice la peniciline

Bolnavul va fi interogat dacă a prezentat vreodată fenomene alergice (este un teren predispus la asemenea reacții?). Dacă a mai făcut tratamente cu peniciline? In funcție de aceste date, se poate face sau nu pasul următor.

Testarea sensibilității la peniciline se efectuează astfel [→ Fig. 15.1.]:

I – Se dizolvă un flacon de penicilină G cristalină de 400.000 u.i. în 4 ml SF. Rezultă 100.000 u.i./ml.

II – Se scoate 1 ml din acest flacon și se introduce într-un flacon gol steril (din care penicilina a fost anterior folosită toată la tratament). Se adaugă alți 9 ml SF. Rezultă 10.000 u.i./ml.

III – Se scoate 1 ml din al doilea flacon și se introduce într-un al treilea flacon gol steril (din care penicilina a fost anterior folosită toată la tratament). Se adaugă alți 9 ml SF. Rezultă 1.000 u.i./ml.

IV – Din acest al treilea flacon se trag într-o seringă sterilă mică 0,5 ml, din care 0,2-0,4 ml (= 200-400 u.i.) se injectează intradermic, pe fața anterioară a antebrațului.

V – Dacă timp de o oră nu apare vreo reacție locală (eritem, papulă) sau vreo reacție generală (prurit, urticarie, edeme), se poate considera cu multă probabilitate că nu există alergie la penicilină. ***ATENȚIE totuși!*** La testare pot exista și rezultate fals-negative!

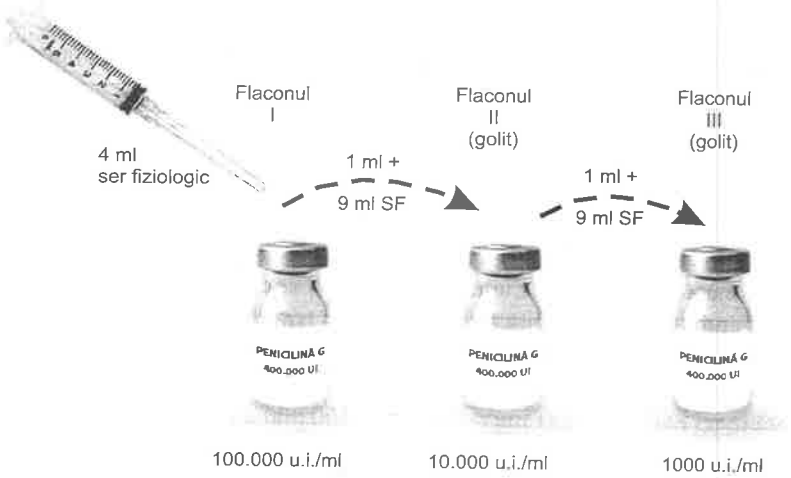


Fig. 15.1. Prepararea diluțiilor succesive de penicilină pentru testarea sensibilității (alergiei) la penicilină. În flaconul I se dizolvă 400.000 u.i. în 4 ml ser fiziologic steril, revenind astfel câte 100.000 u.i./ml. Se extrage cu seringa sterilă 1 ml din flaconul I și se introduce în flaconul II (pregătit în prealabil: fără a fi decapsulat, a fost golit complet, și spălat cu SF steril). În acest flacon se adaugă apoi 9 ml SF steril, astfel încât rezultă câte 10.000 u.i./ml. Se extrage 1 ml din flaconul II și se introduce în flaconul III (pregătit în prealabil: fără a fi decapsulat, a fost și el golit complet și spălat cu SF steril). În flaconul III se adaugă apoi 9 ml de SF steril, astfel încât revin 1.000 u.i./ml. Din flaconul III, astfel pregătit, se extrag cca 0,5 ml, din care se introduc intradermic, pe fața anterioară a antebrațului, 0,2-0,4 ml. Se urmăresc timp de o oră eventualele reacții locale sau generale care pot apărea.

15.1.1.2. Peniciline de semisinteză rezistente la β-lactamază (izoxazolilpeniciline, peniciline antistafilococice)

~ **Oxacilina** se prezintă sub formă de capsule orale și în flacoane cu pulbere dizolvabilă ptr. i.m., i.v. și PEV. Este *indicată în special* în infecții stafilococice. Se administrează la 4-6 ore interval. *Farmacotoxicologie:* poate declanșa reacții alergice (uneori încrucișate cu alte peniciline).

15.1.1.3. Peniciline cu spectru larg (aminopeniciline) și combinații ale acestora

~ **Ampicilina (Standacillin®)**, unul dintre cele mai utilizate antibiotice, se prezintă sub formă de capsule orale, pulbere ptr. preparat suspensie orală și flacoane cu pulbere dizolvabilă ptr. injecții i.m., i.v. și PEV. Se administrează la intervale de 6-8 ore, formele orale trebuind date pe stomacul gol. Forma injectabilă, odată dizolvată trebuie administrată în decurs de maximum o oră, iar cantitatea rămasă în flacon NU se poate păstra pentru injecția următoare, ci trebuie aruncată. Ampicilina are o sferă antibacteriană largă, fiind *indicată* în infecții de căi respiratorii, pneumonii, otite, infecții peritoneale și de căi biliare, infecții ale tractului urinar, unele meningite, septicemii cu germeni sensibili, febră tifoidă, tuse convulsivă, listerioză, unele infecții chirurgicale. *Ctrind.:* infecții stafilococice, cu bacil piocianic, cu bacterii anaerobe (toți aceștia fiind germeni rezistenți la ampicilină); alergie la penicilină. *R.adv.*: erupții cutanate alergice.

~ **Ampicilină + sulbactam** în combinație **(Ampiplus** – pulbere ptr. sol.inj. și PEV și **sultamicilina (Unasyn®** – comprimate filmate și pulbere ptr. suspensie orală) sunt combinații de ampicilină + sulbactam, acesta din urmă având rol de inhibitor de β-lactamază și mărind astfel spectrul antibacterian al antibioticului, în special asupra unor enterobacteriacee. Administrare i.m. (***ATENȚIE***, este dureros și trebuie asociat cu lidocaină) și i.v. /PEV la intervale de câte 6-12 ore; per os la 8-12 ore. *Indicațiile* includ infecții respiratorii, ORL, dentare, urinare, ginecologice, biliare, puerperale, osteoarticulare.

~ **Amoxicilina (Duomox®; Moxilen®; Ospamox®)** este livrată sub formă de capsule, comprimate, pulbere ptr. preparat suspensie orală. Ritmul de administrare este la 8 ore. Spre deosebire de ampicilină, are o rezistență mai mare față de prezența alimentelor, putând fi administrată oral mai aproape de mese. Are aceleași *indicații, contraindicații* și *reacții adverse* ca ampicilina.

~ **Amoxicilină + acid clavulanic (Amoksiklav®; Amoxiplus; Augmentin®)** este o combinație în care acidul clavulanic are funcția de inhibitor de β-lactamază. Spectrul antibacterian al amoxicilinei este astfel mult lărgit, în special asupra unor bacterii gram-negative. Se prezintă sub formă de

Tabelul 15.2. Clasificarea antibioticelor

	Clasa	Grupa		Exemple de antibiotice din grupă	Observații
β-lactaminele	Peniciline	Peniciline naturale		Penicilina G	Toate penicilinele au terminația D.C.I. în „-cilină"
		Peniciline de semisinteză rezistente la β-lactamază (antistafilococice)		Oxacilină	
		Aminopeniciline (peniciline cu spectru larg)		Ampicilină	
				Amoxicilină	Produsă și în asociație cu acid clavulanic
		Ureidopeniciline		Piperacilină (Pipril®)	În combinație cu tazobactam
		Carboxipeniciline		Ticarcilină	Produsă în asociație cu acid clavulanic
		Asociații peniciline + inhibitori ai β-lactamazei		Amoxicilină + acid clavulanic (Amoxiplus®)	
	Carbapeneme			Ertapenem (Invanz®)	
				Meropenem (Meronem I.V.®)	
				Imipenem + cilastatin	Cilastatin scade metabolizarea antibioticului, determinând creșterea concentrației acestuia
	Monobactame			Aztreonam	
	Cefalosporine	Generația I	Orale	Cefalexin (Ospexin®)	Există numeroase alte cefalosporine din toate generațiile, fiecare dintre ele având o multitudine de sinonime comerciale
			Parenterale	Cefazolin (Lyzolin®)	
		Generația II	Orale	Cefaclor (Ceclor®)	
			Parenterale	Cefuroxim (Zinacef®)	
		Generația III	Orale	Ceftibuten (Cedax®)	
			Parenterale	Ceftriaxon (Cefort®)	
		Generația IV	Parenterale	Cefepim (Maxipime®)	

(continuare în pagina următoare)

Tabelul 15.2. *(continuare)*

	Clasa	Grupa	Exemple de antibiotice din grupă	Observații
Clasele de antibiotice din grupul MLSK	Macrolide și azalide	Macrolide	Eritromicină	
		Azalide	Azitromicină (Sumamed®), claritromicină	
	Lincosamide		Clindamicină	
	Ketolide (clasă de antibiotice înrudită cu macrolidele)		Telitromicină	
Diferite alte clase de antibiotice	Aminoglicozide	Generația I	Streptomicină	Aproape toate aminoglicosidele au terminația D.C.I. în „micină"
		Generația II	Gentamicină	
		Generația III	Netilmicină (Netromicină®)	
	Polipeptide ciclice		Polimixină B	Folosită numai local
	Fenicoli		Cloramfenicol	
	Cicline		Tetraciclină	
	Glicopeptide		Vancomicină (Edicin®)	În prezent cea mai eficace pentru stafilococii rezistenți și ptr. *Clostridium difficile*
	Chinolone		Ciprofloxacină (Ciprinol®)	
	Rifamicine		Rifampicină (Sinerdol®)	
	Benzimidazoli		Metronidazol	Bactericid și protozoocid
	Oxazolidinone		Linezolid (Zyvoxid®)	
	Nitrofurani		Furazolidon	Nitrofuranii cu utilizare digestivă NU se absorb în intestin
	Antibacteriene steroidice		Acid fusidic (Fucidin®)	Antistafilococic de uz local extern
	Sulfonamide	Neasociate	Sulfasalazină (salazopirină)	
		In asociații	Cotrimoxazol = trimetoprim + sulfametoxazol (Tagremin®, Biseptol®; Sumetrolim®)	

NOTĂ. Antibioticul denumit meticilină NU se mai folosește în terapia antistafilococică, servește numai pentru testarea sensibilității tulpinilor de stafilococi: există tulpini sensibile la antibiotice din clasa peniciline *(MSSA = methicillin sensible Staphylococcus aureus)* și tulpini rezistente la antibiotice din clasa peniciline *(MRSA = methicillin resistant Staphylococcus aureus)*

Tabelul 15.3. Clasa peniciline: posologie la adulți și unele caracteristici

Tipul de penicilină	Doze adulți și ritm de administrare	Observații
Peniciline naturale		
Penicilină G cristalină sodică și potasică	Câte 200.000-4.000.000 u.i./doză la fiecare 4-6 ore interval, i.m. sau i.v.	Sensibilă la β-lactamază. Dozele foarte mari sunt indicate în endocardita subacută malignă cu *Streptococcus viridans*
Benzatin-penicilină (Moldamin®)	1,2-2,4 milioane u.i. doză unică / săptămână i.m.	Sensibilă la β-lactamază
Fenoximetil-penicilină (penicilină V; Ospen)	Câte 400.000-800.000 u.i. (= 250-500 mg)/doză, la fiecare 4-6 ore per os	Sensibiliă la β- lactamază. Se administrează pe stomacul gol, cu o oră înainte sau 2 ore după mese.
Peniciline de semisinteză rezistente la beta-lactamază (antistafilococice)		
Oxacilină	Câte 250 mg-2 g/doză la fiecare 4-6 ore i.m., i.v.	Rezistentă la β-lactamază
	Câte 500 mg-1 g/doză la fiecare 6 ore per os	Rezistentă la β-lactamază
Cloxacilină	Câte 250 mg – 1 g/doză la fiecare 6 ore per os	Rezistentă la β-lactamază
Aminopeniciline (peniciline cu spectru larg)		
Ampicilină	Câte 500 mg-3 g/doză la fiecare 4-6 ore (max.12 g/zi) i.m. sau i.v.	Sensibilă la β-lactamază. Dozele mari sunt ptr. afecțiuni grave
	2-4 g/ 24 ore div. în 4 prize egale la fiecare 6 ore per os	Sensibilă la β-lactamază
Ampicilină + sulbactam (Sultamicilină; Ampi plus)	Câte 1-2 g ampicilină/doză x 2-3/24 ore, la fiecare 6-8 ore per os, i.m. sau i.v.	Rezistentă la β-lactamază datorită sulbactamului
Amoxicilină	Câte 250-500 mg/ doză la fiecare 8 ore per os	Sensibilă la β-lactamază. Doza maximă = 4 g /24 ore
Amoxicilină + acid clavulanic (Augmentin®)	Câte 250-875 mg amoxicilină/ /doză la fiecare 8-12 ore p.os, i.m., i.v.	Rezistentă la β-lactamază datorită acidului clavulanic
Acilaminopeniciline (ureidopeniciline)		
Azlocilină	200-350 mg/kgc/24 ore divizată în 4-6 prize egale la fiecare 4-6 ore i.v.	Sensibilă la β-lactamază
Mezlocilină	Câte 3-4 g/doză la fiecare 4-6 ore i.m., i.v.	Sensibilă la β-lactamază
Piperacilină (Pipril®)	100-300 mg/kgc/24 ore divizată în prize egale la fiecare 4-6 ore i.m., i.v. sau câte 2-4 g/priză la fiecare 4-6 ore	Sensibilă la β-lactamază

(continuare în pagina următoare)

Tabelul 15.3. *(continuare)*

Tipul de penicilină	Doze adulți și ritm de administrare	Observații
Piperacilină + Tazobactam (Tazocin®)	Câte 3,375- 4,5 g/doză (piperacilină 4 g + tazobactam 0,5 g) la fiecare 8 ore în PEV	Rezistentă la β-lactamază datorită tazobactamului. În combinație: piperacilina reprezintă 8/9 părți iar tazobactam 1/9
Carboxipeniciline		
Ticarcilină	150-300 mg/kgc/24 ore divizată în prize egale la fiecare 4-6 ore i.m., i.v. sau câte 2-4 g/doză la fiecare 4-6 ore	Sensibilă la β-lactamază. Maximum 24 g/ 24 ore
Ticarcilină + acid clavulanic	Câte 3,2 g/doză la fiecare 6-8 ore i.m., i.v.	Rezistentă la β-lactamază datorită acidului clavulanic

comprimate, pulbere ptr.preparat suspensie orală, flacoane cu pulbere disolvabilă ptr.injecții i.m., i.v. și PEV. Ritmul de administrare este la câte 8-12 ore.

15.1.1.4. Acilaminopeniciline (ureidopeniciline)

Din această grupă fac parte azlocilina, mezlocilina și piperacilina. Ultima este cea mai frecvent folosită, având eficiență în special asupra unor germeni gram-negativi (*Klebsiella, Enterobacter, Bacteroides fragilis).*

~ **Tazocin®** este asociația **piperacilină + tazobactam** (tazobactamul acționează ca inhibitor de β-lactamază). Cu spectrul antibacterian astfel consolidat, Tazocin este indicat în special în infecții abdominale și urinare, produse de *Escherichia coli, Bacteroides fragilis, Haemophilus influenzae.* Datorită asocierii, are și acțiune antistafilococică. Se prezintă în flacoane cu pulbere dizolvabilă ptr. PEV.

15.1.1.5. Carboxipeniciline

Ticarcilina + acid clavulanic este o combinație incluzând antibioticul plus inhibitorul de β-lactamază care este acidul clavulanic. Administrare i.m., i.v. și PEV. *Ind.:* infecții cu *Escherichia coli*, Enterobacter, bacil Proteus, *Pseudomonas aeruginosa*, ale aparatului respirator, aparatului urinar, infecții cu localizare intraabdominală (peritonită), osteoarticulară, în sfera ORL.

15.1.2. CLASA MONOBACTAMI *[Monobactames = Monocyclic Bacterially Producted Betalactam Antibiotics]* [Cod ATC: J 01 DF]

~ **Aztreonam (Cayston-** pulbere + solvent ptr. soluție de inhalat prin nebulizator) este *indicat* pentru inhalații în infecții pulmonare cronice cu *Pseudomonas aeruginosa,* grefate pe fond de fibroză chistică (mucoviscidoză).

15.1.3. CLASA CARBAPENEME [Cod ATC: J 01 DH]

~ **Imipenem + cilastatin (Tienam®** – pulbere ptr. sol.inj. i.v. și PEV). În această combinație, antibioticul (imipenem) are metabolizarea diminuată prin prezența cilastatinei (acesta este inhibitor al unei enzime renale,- dihidropeptidaza renală – și asigură astfel o concentrație urinară crescută). *Ind.:* infecții în special cu germeni gram-negativi (*Escherichia coli*, bacil proteus, *Klebsiella, Haemophilus influenzae, Serratia marcescens, Salmonella, Pseudomonas aeruginosa*) cu localizare pe tractul urinar sau în septicemii.

~ **Ertapenem (Invanz®)** este activ atât față de unii germeni gram-pozitivi (enterococ, *Listeria*) cât și față de germeni gram-negativi (*E.coli*, bacil proteus, *Haemophilus, Klebsiella, Moraxella*). Administrare i.m. sau în PEV. *Reacții adverse:* prurit, erupții cutanate, cefalee, amețeli, somnolență

~ **Meropenem (Meronem®)** are același spectru antibacterian și aceleași *indicații* ca imipenem. Unele tulpini de bacil piocianic sunt sensibile la acest produs și îl situează astfel printre antibioticele anti-Pseudomonas. Administrare i.v. sau în PEV.

15.1.4. CLASA CEFALOSPORINE *[Cephalosporin group]*

[Coduri ATC: J 01 DB; J 01 DC; J 01 DD; J 01 DE]

Sunt β-lactamine de semisinteză cu spectru larg și acțiune bactericidă. Cuprind un număr foarte mare de produse, care se clasifică după generații și după calea de administrare → Tabelele 15.4 și 15.5. Din tabele reiese marea varietate de forme de prezentare și de spectru antibacterian al cefalosporinelor.

Trebuie menționat că există germeni patogeni rezistenți la cefalosporine: enterococul; stafilococul auriu rezistent la meticilină *(MRSA)*; *Listeria monocytogenes; Clostridium difficile;* microorganismele infrabacteriene intracelulare (chlamidii, rickettsii, *Mycoplasma pneumoniae*).

15.1.4.1. Cefalosporine de generația I

Sunt eficiente pe coci gram pozitivi, exceptând stafilococii MRSA. Acțiunea lor este totuși mai slabă decât a penicilinei G, deci trebuie folosite în infecții ușoare, locale. Neavând putere de pătrundere în LCR, NU sunt indicate în meningite.

a) Cefalosporine de generația I orale

Cuprind următoarele produse: **cefadroxil (Ceforan®); cefalexin (Keflex®; Ospexin®).**

Au în general o foarte bună absorbție digestivă și o eliminare renală în formă nemodificată, ceea ce le face eficiente și în tractul urinar. Sunt *indicate* în infecții ușoare sau de gravitate medie precum și în antibioticoprofilaxia

Tabelul 15.4. Clasificarea cefalosporinelor și unele indicații de farmacoterapie

Generația de cefalosporine	După calea de administrare	Subgrupe	D.C.I.	Unele indicații terapeutice
Generația I	Orale		Cefadroxil	Infecții acute ale căilor respiratorii superioare și ORL; infecții urinare joase necomplicate; antibioticoprofilaxie în chirurgie.
			Cefalexin	
	Parenterale		Cefazolin	Infecții cu streptococi și stafilococi sensibili
Generația a II-a	Orale		Cefaclor	IACRS; infecții ORL; ITU; infecții ginecologice, cutanate și de părți moi; antibioticoprofilaxie în chirurgie
			Cefuroxim-axetil	IACRS și pneumopatii ușoare
	Parenterale		Cefuroxim	Infecții bronhopulmonare, ORL, ginecologice; infecții ale pielii și părților moi; ITU
Generația a III-a	Orale		Cefixim	Infecții respiratorii, ORL, infecții ale căilor biliare, ITU
			Cefpodoxim	Infecții ale tractului respirator; ITU; infecții cutanate și ale țesuturilor moi; gonoree.
			Ceftibuten	IACRS; infecții ORL; ITU;
	Parenterale	De extremă stângă	Cefotaxim	Endocardită; septicemii; unele meningite purulente. Infecții cu *Haemophilus influenzae* și alți germeni gram-negativi
			Ceftriaxon	Infecții respiratorii, intraabdominale, ginecologice, osteoarticulare; meningite purulente; endocardite; septicemii. Foarte activ față de enterobacteriacee.
		De centru	Cefoperazon	Infecții cu *Pseudomonas aeruginosa* (bacilul piocianic) și *Serratia marcescens.*
			Ceftazidim	
		De extremă dreaptă	Moxalactam	Infecții cu bacterii anaerobe inclusiv *Bacteroides fragilis*
Generația a IV-a	Numai parenterale		Cefepim	Infecții severe intraabdominale; infecții nosocomiale; pneumonii grave; infecții bacteriene la bolnavi neutropenici; septicemii. Active față de *Pseudomonas aeruginosa.*
			Cefpirom	

Tabelul 15.5 Denumirile comerciale, prezentarea şi posologia unor cefalosporine la adulţi

Generaţia de cefalosporine	D.C.I.	Denumiri comerciale şi prezentare	Posologie adulţi şi ritm de administrare (intervale)	Observaţii
Generaţia I orale	Cefadroxil	Ceforan® – capsule; Cexyl® – caps.; compr. filmate; granule ptr. suspensie orală	Câte 250- 500 mg x 2- 3 prize /24 ore p.o.	În insuficienţa renală cronică doza se reduce.
	Cefalexin	Cefalexin – capsule Ospexin® – compr.filmate; capsule; granule ptr. suspensie orală	Câte 0,5-1 g x 4 /zi, la intervale de 6 ore p.o.Maximum 4 g/ zi	În insuficienţa renală cr., intervalele se măresc, prizele se distanţează
Generaţia I parenterale	Cefazolin	Cefazolin; Lyzolin®–flac. cu pulbere ptr. sol. injectabilă i.m., i.v.	Câte 0,5-2 g la intervale de 6-8 ore i.m., i.v.	Maximum 6 g /24 ore
Generaţia a II-a orale	Cefaclor	Ceclor® – compr.filmate cu eliberare prelungită: granule ptr.suspensie orală Cloracef® – capsule; pulbere ptr.susp. orală	750 – 1.500 mg /24 ore div. în 3 prize per os	În insuficienţa renală cr., dozele se reduc în raport cu scăderea clearance-ului creatininei
	Cefuroxim-axetil	Axycef® – pulbere ptr. suspensie orală Zinnat® – compr. filmate; granule ptr. suspensie orală	500 – 1.000 mg /24 ore, div. în 2 prize p.o.	
Generaţia a II-a parenterale	Cefuroxim	Axetine® – pulbere ptr. sol. inj. i.v. sau ptr. suspensie inj. i.m. Zinacef® – pulbere ptr. sol.inj.	Câte 500 mg x 3 /24 ore i.m., i.v. sau PEV	Infecţii grave: 1,5-2 g /zi, div. în 3 prize. Mximum 6g/ 24 ore
Generaţia a III-a orale	Cefixim	Eficef®- capsule	400 mg /24 ore, div. în 2 prize per os	În insuficienţa renală cr. doza se reduce
	Cefpodoxim	Forexo – compr.filmate; pulbere ptr. sol. orală	Câte 100-200 mg x 2 /24 ore	Activă pe germeni secretori de β-lactamază
	Ceftibuten	Cedax® – capsule; pulbere ptr. suspensie orală	400 mg în priză unică /24 ore p.o.	Activă pe germeni secretori de β-lactamază

(continuare în pagina următoare)

Tabelul 15.5. *(continuare)*

Generaţia de cefalosporine	D.C.I.	Denumiri comerciale şi prezentare	Posologie adulţi şi ritm de administrare (intervale)	Observaţii
Generaţia a III-a parenterale	Cefotaxim	Cefotaxim – flac. cu pulbere ptr. sol. inj. i.m., i.v. Cefotax® – flac. cu pulbere + fiolă solvent ptr.sol. inj. i.m., i.v.	3 g /24 ore (în meningite 6 g), div. în 3-4 prize egale	Difuziune bună în LCR.
	Ceftriaxon	Cefort® – pulbere ptr. sol. inj. i.v., PEV Rocephin® – pulbere ptr. sol. perfuz.	1-2 g /24 ore într-o singură administrare i.v. lent sau în PEV 5-15 minute. Max. 4 g/zi	Difuziune bună în LCR. La copii se divide în 2 administrări /24 ore
	Cefoperazon	Cefozon® – pulbere ptr. sol.inj.i.m., i.v. şi PEV	2-4 g /24 ore div. în 3 prize egale i.m., i.v.	Activ asupra bac.piocianic *(Pseudomonas aeruginosa)* sensibil la cefoperazon
	Ceftazidim	Ceftamil® – flac. cu pulbere ptr. sol. inj. i.v. Fortum® – flac. cu pulbere ptr. sol. inj. i.v.	3 g /24 ore div. în 3 prize i.m., i.v. În meningite 6 g/ / 24 ore.	În insuficienţa renală cr. ritmul de administrare se răreşte şi dozele se reduc pe măsura scăderii Cl cr. Activ pe *Ps.aeruginosa*
Generaţia a IV-a	Cefepim	Cefepime Kabi®- pulbere ptr.sol. injectabilă şi PEV	Câte 0,5-2 g x 2 /24 ore i.v.; sau câte 0,5 –1g la fiecare 12 ore i.m. profund	În insuficienţa renală cr., dozele se reduc în raport cu scăderea Cl cr
	Cefpirom	Cefrom®- pulbere ptr.sol. injectabilă şi PEV	Câte 1-2 g la fiecare 12 ore i.v. lent	În IRC dozele se reduc corespunzător scăderii Cl cr

chirurgicală (→ Tabelul 15.4). Ineficiente în infecții severe și față de majoritatea enterobacteriaceelor. Au ritmul de administrare la câte 8 ore.

b) Cefalosporine de generația I parenterale

Aici se include **cefazolin (Lyzolin).**

In administrarea i.v. sau prin PEV, cefalosporinele de generația I parenterale sunt mai active decât cele orale, deși au un spectru antibacterian asemănător. *Ind.:* la fel cu cefalosporinele din generația I orale, în plus în pneumopatii acute, endocardită, avort septic, septicemii. Ritmul de administrare este variabil, în funcție și de gravitatea afecțiunii, de la injectare la câte 4-6 ore, până la administrări la câte 8-12 ore (dacă sunt injecții în scop profilactic).

15.1.4.2. Cefalosporine de generația a II-a

Acțiune mai slabă decât cele din generația I asupra cocilor gram-pozitivi. Unele au acțiune asupra unor germeni gram-negativi, dar NICI UNA asupra bacilului piocianic (*Pseudomonas aeruginosa).*

a) Cefalosporine de generația a II-a orale

În această subgrupă se înscriu: **cefaclor (Ceclor®); cefuroxim-axetil (Axycef®; Zinnat®).**

Au o eficiență mai mare asupra bacteriilor gram-negative decât cele din generația I. *Indicații:* infecții cu *Haemophilus influenzae, E. coli, Klebsiella, Proteus mirabilis.* Absorbția pe cale orală este însă variabilă. Eliminarea renală are loc sub formă nemodificată, deci rămân active. Ritm de administrare la câte 8 ore.

b) Cefalosporine de generația a II-a parenterale

Prezintă o sferă largă de utilizare în infecții cu numeroase localizări, incluzând și unii germeni anaerobi gram-negativi. Se pot administra i.m., i.v., ritmul fiind la câte 8 ore interval. Au reacții adverse mai reduse decât cefalosporinele de generația I.

Din această subgrupă în nomenclatorul medicamentelor din țara noastră a rămas cefuroxim **(Zinacef®).**

15.1.4.3. Cefalosporine de generația a III-a

Sunt recomandate în infecții grave, fiind eficiente pe unii bacili gram-negativi.

a) Cefalosporine de generația a III-a orale

Sunt reprezentate prin **cefixim (Eficef®); cefpodoxim (Forexo); ceftibuten (Cedax®** – acesta necesitând o singură administrare în 24 de ore)

Absorbția orală a lor este variabilă, în funcție de preparat. Eliminarea renală se face în formă activă, fiind eficiente în ITU. O bună legare de proteinele

plasmatice determină o persistență a lor mai lungă în circulație, astfel încât ritmurile de administrare se situează la câte 12-24 ore.

b) Cefalosporine de generația a III-a parenterale de extremă stângă

In această subgrupă se situează **cefotaxim (Cefotax®)** și **ceftriaxon (Cefort®; Oframax; Rocephin®)**

Sunt antibiotice care trebuie rezervate pentru infecțiile grave. Caracteristica lor o constituie eficiența față de enterobacteriacee (toate bacteriile din această familie sunt gram-negative) și față de cocii gram-pozitivi, precum și buna difuziune în LCR și în țesuturi (*indicație* în tratamentul meningitelor bacteriene). În tratamentul gonoreei și al uretritei produse de *Chlamydia,* este suficientă o singură administrare injectabilă de ceftriaxon, eventual asociat cu azitromicină. De notat eficiența în combaterea germenilor de spital rezistenți la numeroase antibiotice. Ceftriaxon are excreția principală pe cale biliară. Pentru cefotaxim, ritmul de administrare este la câte 4-6 ore i.v. și la câte 8 ore i.m.; pentru ceftriaxon la câte 12-24 ore i.m., i.v.

c) Cefalosporine de generația a III-a parenterale de centru

Cuprind **cefoperazon (Cefozon®); ceftazidim (Ceftamil®; Fortum®)**

Sunt active pe bacilii gram-negativi (toate enterobacteriaceele), inclusiv pe *Pseudomonas aeruginosa* (fiind deci cefalosporine anti-Pseudomonas). Cefoperazon are excreția principală prin bilă. Ritmul de administrare este în general la câte 8 ore i.m., i.v.

d) Cefalosporine de generația a III-a parenterale de extremă dreaptă

Dintre acestea menționăm **ceftizoxim** și **moxalactam** (care NU apar în nomenclatorul românesc de medicamente)

Particularitatea cefalosporinelor de generația a III-a parenterale de extremă dreaptă o constituie eficiența lor asupra unor germeni anaerobi, incluzând *Bacteroides fragilis,* dar sunt sensibile și alte bacterii gram-negative. Ritmul de administrare este la câte 8 ore i.m., i.v. sau în PEV.

15.1.4.4. Cefalosporine de generația a IV-a parenterale

Aici se situează **cefepim** și **cefpirom (Cefrom®).**

Au un spectru antibacterian foarte larg, putând fi comparat cu cel al cefalosporinelor parenterale de generația a III-a de extremă stângă combinat cu al celor de centru. Active deci pe numeroși germeni bacterieni gram-negativi, incluzând *Pseudomonas aeruginosa*, și în plus, pe streptococii de diferite tipuri. Sunt mai rezistente în fața β-lactamazelor. Ritmul de administrare este la câte 8-12 ore i.m., i.v.

§ **GRUPUL DE ANTIBIOTICE MLSK** cuprinde macrolide, lincosamide, sinergistine și ketolide [Cod ATC: J 01 F]

15.1.5. CLASA MACROLIDE CU GRUPA AZALIDE *[Macrolides]*

[Cod ATC: J 01 FA]

Unele dintre acestea sunt bacteriostatice, altele bactericide.

~ **Eritromicina**, bacteriostatic, are o largă utilizare, fiind înlocuitorul penicilinei la bolnavii alergici. Spectrul antibacterian include majoritatea tipurilor de streptococi și, în plus, *Bordetella pertussis*, agentul etiologic al tusei convulsive, unele spirochete, rickettsii și *Mycoplasma pneumoniae*, agentul pneumoniei interstițiale primare. *Ind.:* amigdalite acute, sinuzite, otite, bronșite, pneumonii interstițiale, reumatismul articular acut streptococic, tusea convulsivă, acneea vulgară. Administrare orală (comprimate, pulbere suspendabilă) în ritm la câte 6 ore. *Reacții adv.:* greață, vărsături.

~ **Roxitromicina** are o acțiune asemănătoare eritromicinei. Administrare orală.

~ **Spiramicina (Rovamicina®)** – macrolid cu administrare orală, este activ – printre altele – asupra protozoarului patogen *Toxoplasma gondii*. Este *indicat* la femeile gravide cu teste pentru toxoplasmă pozitive, pentru a preveni apariția toxoplasmozei congenitale la noul-născut.

~ **Claritromicina (Klabax®; Klacid®)** – are în plus față de celelalte macrolide efect pe *Mycobacterium avium, Legionella, Chlamydia* și *Helicobacter pylori. Ind.:* infecții cu germenii menționați, toxoplasmoză, bronșită acută, pneumonii cu microorganisme infrabacteriene intracelulare, ulcer gastroduodenal (asociat în diferite scheme). Administrare per os și i.v. în ritm la câte 12 ore.

~ **Azitromicina (Azitrox®; Sumamed®)** face parte din subgrupa azalide. Are avantajul administrării în cure scurte de 3-5 zile, per os sau PEV. *Ind.:* IACRS; uretrită; cervicită; infecții gastroduodenale cu *Helicobacter pylori.*

15.1.6. CLASA KETOLIDE

Clasă de antibiotice înrudită cu macrolidele

~ **Telitromicina (Ketek®** – comprimate**).** Este un derivat semisintetic al eritromicinei. *Ind.*: infecții bacteriene ale tractului respirator; amigdalofaringite cu *Streptococcus pyogenes.*

15.1.7. CLASA LINCOSAMIDE *[Lincosamides]* [Cod ATC: J 01 FF]

~ **Clindamicină** (comprimate filmate și sol. ptr.i.v. și PEV) are *ind.* în infecții bacteriene ale pielii și țesuturilor moi, infecții osteoarticulare, ORL, dentare, pelvine, genitale, encefalita cu *Toxopasma gondii* și pneumonia cu *Pneumocystis carinii* la bolnavi cu SIDA.

15.1.8. CLASA AMINOGLICOZIDE *[Aminoglicoside group]*

[Cod ATC: J 01 G]

Sunt substanțe bactericide care acționează inhibând sinteza proteinelor bacteriene prin fixare pe un anumit situs ribosomal. Se împart în trei generații.

Generația I cuprinde:

~ **Kanamicina**, activă pe unele bacterii gram-negative, dar care este din ce în ce mai puțin folosită din cauza toxicității ridicate asupra urechii interne și asupra rinichiului. Se folosește actualmente mai ales în preparate de uz local (unguent oftalmic).

~ **Streptomicina**, activă asupra bacilului Koch *(Mycobacterium tuberculosis),* face parte din schemele de tratament în tuberculoză (o singură injecție la 24-72 ore) precum și în pestă (ciumă) și bruceloză. Administrare numai i.m. Este oto- și nefrotoxică.

~ **Neomicina** se folosește numai local în infecții dermatologice: este conținută în preparatul Baneocin® (unguent și pulbere).

Generația a II-a include:

~ **Gentamicina**, antibiotic activ pe numeroși germeni gram-negativi și pe unele tulpini de stafilococ, are *indicații* în infecții respiratorii, urinare, ginecologice, articulare, în endocardite și septicemii. NU pătrunde în prostată, nici în LCR. Ritm de administrare la câte 8-12 ore, i.m., i.v. lent și în PEV *Farmacotoxicologie:* efecte nocive asupra organului auditiv și vestibular (tulburări de echilibru) și asupra rinichiului.

~ **Tobramicina** este în mod deosebit eficace în infecțiile cu *Pseudomonas aeruginosa* (bacilul piocianic), survenite la bolnavi cu fibroză chistică pulmonară. La acești pacienți se folosește sub formă de nebulizări din soluția pentru inhalare.

Generația a III-a de aminoglicozide cuprinde:

~ **Amikacina** (Amikozit®) cu spectrul antibacterian asemănător gentamicinei, având o notă în plus pentru eficiența față de *Pseudomonas aeruginosa* și unele tulpini de bacil Koch. Ritm de administrare la câte 8-12 ore i.m., i.v. și în PEV.

~ **Netilmicina (Netromicina®)** are acțiune antibacteriană asemănătoare gentamicinei. *Ind.:* endocardite; infecții severe stafilococice; infecții urinare cu implicarea parenchimului renal; infecții cu *Listeria monocytogenes.*

15.1.9. CLASA FENICOLI (AMFENICOLI) [Cod ATC: J 01 B]

Sunt bacteriostatice în dozele uzuale și acționează inhibând sinteza proteinelor bacteriene.

~ **Cloramfenicol** (capsule): activ pe enterobacteriacee. *Ind.:* în infecții digestive, în special cu salmonele (febra tifoidă, unele toxiinfecții alimentare);

Tabelul 15.6 Posologia și ritmul de administrare a macrolidelor, lincosamidelor, aminoglicosidelor, amfenicolilor, ciclinelor și chinolonelor la adulți

Clasa de antibiotice	Denumirea antibioticului (D.C.I.)	Posologie adulți	Ritm de administrare	Observații
Macrolide și azalide	Eritromicină	Câte 0,250-0,500 g x 4/24 ore; sau câte 0,5-1 g x 2/24 ore	La 6 ore per os; sau la 12 ore per os	Doza max.adulți = 4 g/24 ore per os (numai în infecții severe!)
	Azitromicină	Ziua I: câte 250- 500 mg x 2/24 ore; Zilele II, III, IV și V: o priză unică de 500 mg/ 24 ore	Ziua I: la 12 ore per os; zilele II, III, IV și V: la 24 ore per os	In unele infecții dozele pot fi modificate
	Claritromicină	Câte 250-500 mg x 2/24 ore	La 12 ore per os sau i.v.	
	Roxitromicină	Câte 150 mg x 2/24 ore	La 12 ore per os	Se administrează înaintea meselor
Lincosamide	Clindamicină	Câte 200-400 mg x 3-4/24 ore	La 8 ore sau la 6 ore i.m., i.v.	Max. 2 g/ 24 ore
Aminoglicoside	Amikacină	15 mg/kgc/24 ore div. în 2-3 prize	La 12 ore sau la 8 ore i.m. sau în PEV	Doza max.adulți = 1,5 g/24 ore
	Gentamicină	Câte 80 mg x 2-3/ 24 ore sau 3-6 mg/ /kgc/zi div. în 3 prize la câte 8 ore	La 12 ore sau la 8 ore i.m., i.v.	***ATENȚIE***, toate aminoglicosidele sunt ototoxice și nefrotoxice!
	Netilmicină	Se prezintă ca sol. oftalmică (picături); unguent oftalmic		Există și forme ptr. administrare sistemică
	Streptomicină	1 g/24 ore, priză unică	La 24 ore i.m.	In tuberculoză se fac 2-3 injecții pe săptămână

(continuare în pagina următoare)

Tabelul 15.6. *(continuare)*

Clasa de antibiotice		Denumirea antibioticului (D.C.I.)	Posologie adulți	Ritm de administrare	Observații
Amfenicoli		Cloramfenicol	Câte 500 mg x 4/24 ore	La 6 ore per os	
			50 mg/kgc/24 ore div. în 3-4 prize	La 8 ore sau la 6 ore i.v.	***ATENȚIE***, doza i.v. diferă de cea din administrarea orală
Cicline		Tetraciclină	Câte 250-500 mg x 4/24 ore	La 6 ore per os	
		Doxiciclină	Ziua I: 200 mg/24 ore în priză unică/;	Zilele următoare: 100 mg/zi în priză unică.	La 24 de ore per os
Chinolone	Fluorochinolone	Ciprofloxacină	Câte 250-750 mg x2/24 ore	La 12 ore per os	
			Câte 200 mg x 2-3 / 24 ore	La 12 ore sau la 8 ore în PEV, în infecții severe	***ATENȚIE***, doza i.v. diferă de cea din administrarea oralâ
		Levofloxacină	250-500 mg/24 ore în priză unică	La 24 ore per os sau în PEV	
		Norfloxacină	Câte 200-400 mg x 2/24 ore	La 12 ore per os	
		Ofloxacină	Câte 200-400 mg x 2/24 ore	La 12 ore per os	
		Pefloxacină	Câte 400 mg x 2/24 ore	La 12 ore per os; la 24 ore i.v.	
	Alte chinolone	Acid nalidixic	In afecțiuni acute: câte 0,5-1 g x 4/24 ore	La 6 ore per os	
			Ca tratament de durată: câte 1 g x 2 (sau x 3)/24 ore	La 12 ore sau la 8 ore per os	

infecții cu *Haemophilus influenzae*. *Ctrind.* la femei gravide și la nou-născuți. *Reacții adv.:* leucopenie, trombocitopenie, anemie.

15.1.10. CLASA CICLINE (TETRACICLINE) *[Tetracyclines]*

[Cod ATC: J 01 A]

Acțiune bacteriostatică asupra unui mare număr de germeni; inhibă sinteza proteinelor bacteriene.

~ **Tetraciclina** (capsule) *ind.* în infecții produse de microorganisme infrabacteriene intracelulare (chlamidii, rickettsii, *Mycoplasma*) localizate la aparatul respirator și organe genitale; exacerbări ale bronșitei cronice. *Ctrind.* în sarcină și la copiii sub 12 ani. Administrare per os la câte 6 ore interval. *Reacții adv.:* greață, vărsături, diaree.

~ **Doxiciclina** (capsule). Aceleași *indicații, ctrind.* și *reacții adverse* ca tetraciclina. Administrare orală, în prima zi doză dublă față de zilele următoare; apoi medicamentul se ia o singură dată pe zi, jumătate din doza primei zile, întotdeauna la aceeași oră.

15.1.11. CLASA GLICOPEPTIDE *[Glycopeptid group]*

[Cod ATC: J 01 XA]

Sunt bactericide și acționează în mod lent, inhibând sinteza peretelui bacterian prin blocarea unor enzime. Sunt indicate în special în infecții severe cu germeni rezistenți la alte antibiotice.

~ **Vancomicina (Edicin®** – liofilizat ptr.sol.inj. sau PEV), în prezent «antistafilococicul nr.1» este foarte activă pe stafilococii rezistenți *(MRSA)* prin administrare în PEV la 6-12 ore, precum și pe *Clostridium difficile* (agent al colitei muco-membranoase), împotriva căruia se administrează oral. Are efecte oto- și nefrotoxice.

~ **Teicoplanina (Targocid®** – flacoane cu pulbere + solvent ptr. sol. inj.i.m. și i.v.) este *indicată* în infecții severe cu bacterii gram-pozitive. Administrare inj.. la câte 12 ore interval.

15.1.12. CLASA POLIMIXINE *[Polymyxin group]* [Cod ATC: J 01 XB]

Acționează prin distrugerea membranei externe bacteriene. În nomenclatorul român de medicamente figurează un singur reprezentant al acestei clase:

~ **Colistin (colimicină, polimixină E)** – pulbere ptr.sol. inj. sau PEV. Bsctericid pe germenii gram negativi, inclusiv pe *Pseudomonas aeruginosa*. Se poate administra și oral (NU se absoarbe în tubul digestiv) în enterocolite bacteriene.

15.1.13. CLASA CHINOLONE *[Quinolones]* [Cod ATC: J 01 M]

Sunt chimioterapice de sinteză cu efect bactericid (inhibitori ai girazei microbiene) și spectru antibacterian larg: numeroase bacterii gram-pozitive și gram-negative, microorganisme infrabacteriene intracelulare, *Mycobacterium tuberculosis* (bacilul Koch, tulpinile rezistente). *Ind.:* infecții respiratorii, gastrointestinale (inclusiv febra tifoidă), hepato-biliare, urinare, genitale; endocardite; septicemii; otită cu *Pseudomonas aeruginosa*; tuberculoză cu bacili rezistenți la tuberculostaticele uzuale. *Reacții adv.:* alergice, tuburări digestive.

15.1.13.1. Fluorochinolone

~ **Ciprofloxacin (Ciprinol®; Ciprobay®** – comprimate filmate; concentrat ptr. sol. inj. și PEV): administrare orală la câte 8-12 ore și în sol.perfuzabilă i.v.

~ **Levofloxacin (Tavanic®** – comprimate filmate; flac. cu sol. perfuzablă): în administrare orală, o priză în 24 ore; în PEV la 12-24 ore.

~ **Moxifloxacin (Avelox®** – comprimate filmate; pungi ptr.sol. perfuzabilă): active – pe lângă ceilalți germeni bacterieni – și asupra bacilului Koch (tulpini rezistente la medicația antituberculoasă „clasică"). Administrare în priză unică/24 ore, per os sau în PEV.

~ **Norfloxacin (Nolicin®** –comprimate filmate): administrare orală, la câte 12 ore interval.

~ **Ofloxacin** (comprimate filmate): administrare orală la câte 12 ore interval.

~ **Pefloxacin** (comprimate filmate). *Ind.* majoră în ITU. Administrare per os la câte 12 ore interval. Există și forma ptr. i.v., cu administrare la câte 12-24 ore.

15.1.13.2. Alte chinolone

~ **Acid nalidixic (Nalixid®** – capsule) este bacteriostatic pe flora gram negativă, cu efect optim în căile urinare și în intestin. *Ind.*: ITU, dizenteria bacilară cu *Shigella disenteriae* și germeni înrudiți. *R.adv.*: alergii, tulburări digestive, leucopenie, trombocitopenie. *Ctrind.*: sarcina în primul trimestru, sugari sub vârsta de 3 luni.

15.1.14. DERIVAȚI DE IMIDAZOL *[Imidazol derivatives]*

[Cod ATC: J 01 XD]

Sunt substanțe bactericide și realizează în anaerobioză derivați care interacționează cu ADN-ul bacterian. Unele au și acțiune asupra unor protozoare patogene și unor viermi intestinali.

~ **Metronidazol** în forma orală (**Flagyl®** – comprimate filmate) este *indicat* în giardiază, trichomoniază vaginală, colită pseudomembranoasă, ulcer gastric cu *Helicobacter pylori*, amoebiază intestinală sau hepatică. În forma

pentru administrare i.v. (în PEV) are *indicații* în infecții cu germeni anaerobi, inclusiv tetanos și gangrenă gazoasă și pentru profilaxia infecțiilor cu anaerobi în intervențiile chirurgicale pe tubul digestiv și pe prostată; ca antiparazitar este folosit în infestările cu *Giardia intestinalis, Entamoeba histolytica, Trichomonas vaginalis.*

~ **Tinidazol (Tinizol®** – comprimate filmate) se administrează în trichomoniaza vaginală și în amoebiaza intestinală.

15.1.15. DERIVAȚI DE NITROFURAN *[Nitrofuran derivatives]*

[Cod ATC: J 01 XE]

Necesită inițial activarea grupului nitro- atașat inelului furan, apoi acționează alterând sinteza proteinelor și acizilor nucleici din bacterii și inhibând activitatea enzimelor participante în metabolismul glucidic.

~ **Furazolidon** (comprimate) și **Nifuroxazid (Ercefuryl®** – capsule) sunt neresorbabile în tractul digestiv. *Ind.:* gastroenterite și enterocolite acute cu enterobacteriacee. *Reacții adv.:* greață, vărsături.

~ **Nitrofurantoin** (comprimate) este activ pe *Escherichia coli* și alți germeni gram negativi dar și pe coci piogeni. *Ind.:* infecții urinare. Administrare orală. *Reacții adv.:* greață, vărsături; fenomene de polinevrită.

15.1.16. CLASA OXAZOLIDINONE

Sunt bacteriostatice care acționează inhibând sinteza proteinelor bacteriene într-o etapă precoce.

~ **Linezolid (Zyvoxid®** – comprimate filmate; granule ptr. suspensie orală; pungi cu soluțe perfuzabilă i.v.) este activ pe bacterii gram-pozitive aerobe. *Ind.:* pneumonii severe nosocomiale cu stafilococi și pneumococi rezistenți; infecții cu enterococi; infecții severe ale părților moi. Administrare *per os* sau în PEV la câte 12 ore interval. *Reacții adv.:* cefalee; tulburări digestive.

15.1.17. CLASA RIFAMICINE *[Rifamycin group]*

Include două antibiotice utilizate cu precădere în schemele de tratament antituberculos dar care au și alte indicații terapeutice.

~ **Rifampicină (Sinerdol** – capsule), bactericid destinat mai ales pentru *Mycobacterium tuberculosis* (BK), este activ asupra mai multor specii de coci și de bacili. Alături de tuberculoză este indicat în bruceloză, lepră, unele infecții grave cu germeni sensibili, în profilaxia meningitei meningococice și la purtătorii de meningococ. Poate colora în roșu urina, sputa, lacrimile.

~ **Rifamicină (Rifonat** – concentrat ptr. sol. perfuzabilă) are o sferă largă de acțiune, incluzând în primul rând *M. tuberculosis*, apoi numeroase specii de coci

Tabelul 15.7 Posologia și ritmul de administrare a rifamicinelor, glicopeptidelor, polimixinelor, oxazolidinonelor și a unor sulfonamide la adulți

Clasa de antibiotice	Denumirea antibioticului (D.C.I.)	Indicații	Posologie adulți	Ritm de administrare (interval)
Rifamicine	Rifampicină	În diferite infecții acute grave cu germeni sensibili (stafilococ etc.)	20-30 mg/kgc/24 ore div. în 2 prize	La 12 ore per os
		În TBC dacă urmează cura zilnică	10 mg/kgc/zi în priză unică. Max. 600 mg/zi	La 24 de ore per os înainte de masă
		În TBC dacă urmează cura 2/7 (tratament bisăptămânal)	750-900 mg/zi în priză unică	La 3 zile per os
	Rifabutin	În tuberculoză	150-600 mg/zi	Per os în priză unică
Glicopeptide	Vancomicină	În infecții sistemice cu coci gram-pozitivi	Câte 500 mg × 4/24 ore; sau câte 1 g × 2/24 ore	La 6 ore în PEV cu durata de 60 minute; sau la 12 ore în PEV
		În colita pseudomembranoasă cu *Clostridium difficile*	Câte 125-500 mg × 4/zi per os	La 6 ore per os, fiecare priză diluată în 30 ml apă.
	Teicoplanină (Targocid®)	Infecții cu coci gram-pozitivi	Inițial câte 400 mg × 2/24 ore; apoi priză unică de 400 mg/24 ore	Inițial la 12 ore i.v., i.m.; apoi la 24 ore i.v., i.m.
Polimixine	Colistin	Infecții sistemice cu germeni gram-negativi, inclusiv *Pseudomonas aeruginosa*	50.000 u.i./kgc/24 ore div. în 2-3 prize	La 12 ore (sau la 8 ore) i.m. sau în PEV
Oxazolidinone	Linezolid	Infecții sistemice cu germeni gram-pozitivi	Câte 600 mg × 2/24 ore	La 12 ore în PEV
Sulfonamide (în asociație)	Cotrimoxazol (Tagremin®, comprimate conținând 80 mg trimetoprim + 400 mg sulfametoxazol)	Infecții gastrointestinale, infecții urinare, sinuzite	Câte 2-3 compr.× 2/24 ore sau câte 160 mg trimetoprim la fiecare 12ore	La 12 ore per os

și bacili gram-pozitivi și gram-negativi, fiind indicat în meningita tbc, lepră, meningită meningococică, pneumonii cu germeni sensibili, colecistită, pielonefrită. Poate colora în roșu-brun urina, sputa, lacrimile, transpirația. *Ctrind.* sub vârsta de 3 ani.

15.1.18. COMBINAȚII ALE SULFONAMIDELOR
[Sulfanilamides in combinations] [Cod ATC: J 01 EE]

Acționează inhibând sinteza acidului folic din bacterii.

~ **Cotrimoxazol (Biseptol®; Septrin®; Sumetrolim®**- sirop; **Tagremin®** – comprimate) este o combinație de trimetoprim (1/6 din combinație) cu sulfametoxazol (5/6 din combinație) cu efect bactericid în special pe germeni gram-negativi, cu precădere asupra enterobacteriaceelor. *Ind.:* infecții intestinale (inclusiv febră tifoidă, dizenterie bacilară și holeră); ITU; sinuzite; toxoplasmoză; pneumonie cu *Pneumocystis carinii*. Administrare orală la câte 12 ore interval. *Reacții adv.:* tulburări digestive; leucopenie.

15.1.19. ANTIMICOBACTERIACEE (ANTITUBERCULOASE)
[Tuberculostatics] [Cod ATC: J 04 A]

Denumirea de tuberculostatice, atribuită acestor produse, este improprie deoarece majoritatea sunt bactericide. Corect este „antimicobacteriacee". De notat că tot din clasa «antimicobacteriacee» fac parte și medicamentele pentru tratamentul leprei.

 # Antituberculoase majore (de primă alegere)

~ **Isoniazida** (comprimate; sirop) are acțiune bactericidă pe *Mycobacterium tuberculosis* (bacilul Koch). Deoarece se poate instala rezistența, se administrează în asociere cu alte antituberculoase (diferite scheme terapeutice). Este utilizată singură numai în scop profilactic. Administrare orală (are o bună absorbție intestinală), în afara meselor. *Reacții adv.:* efecte hepatotoxice și neurotoxice; greață, vărsături; mialgii, artralgii.

~ **Rifampicina (Sinerdol)** → 15.1.17. Clasa de antibiotice RIFAMICINE. Deși are eficiență și asupra altor categorii de germeni bacterieni, rămâne un antituberculos major, prezent în numeroase scheme de tratament al acestei boli. Există și în combinație sinerdol + isoniazidă (capsule).

~ **Rifamicina (Rifonat)** → 15.1.17. Clasa RIFAMICINE

~ **Etambutol** (comprimate filmate) este bacteriostatic și – pentru a se evita apariția rezistenței – se utilizează în asociere cu alte antituberculoase. Administrare orală. *Reacții adv.:* greață, vărsături, dureri abdominale..

~ **Pirazinamida** (comprimate) este bactericid. Utilizat în scheme unde se asociază cu alte antituberculoase. *Reacții adv.:* vărsături; efecte hepatotoxice.

 # Antituberculoase de rezervă (de a doua alegere)

~ **Streptomicina** → 15.1.8. Clasa AMINOGLICOZIDE

~ **Cicloserina** este tuberculostatic de rezervă. Administrare orală, în asociere cu alte antituberculoase. *Reacții adv.:* cefalee, amețeli, somnolență.

~ **Etionamida** (comprimate filmate) se utilizează în asocieri pentru a evita apariția rezistenței bacililor.

~ **Fluorchinolonele (ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin)** sunt *indicate* în tbc cu tulpini rezistente la antituberculoase majore și în loc de izoniazidă la bolnavii cu suferință hepatică [→15.1.13. Clasa CHINOLONE].

15.2. ANTIVIROTICE DE UZ SISTEMIC
[Antiviral agents for systemic use] [Cod ATC: J 05]

15.2.1. ANTIGRIPALE *[Anti-influenza agents]* [Cod ATC: J 05 AC]

Neuraminidaza este o enzimă de suprafață a virusului gripal, cu rol important în patogenitatea acestuia. Antiviroticele inhibitoare de neuraminidază sunt deci *indicate* în gripă, atenuând fenomenele produse de *Myxovirus influenzae* (virusul gripal). Se includ în grupa antiviroticelor antigripale următoarele grupe de medicamente incluzând următoarele produse:

15.2.1.1. Amine ciclice

~ **Rimantadină (Remavir** – comprimate). Este activă numai pe *Myxovirus influenzae* tip A.

15.2.1.2. Inhibitori de neuraminidază

~ **Zanamivir (Relenza®** – pulbere inhalatorie). Activ pe virusurile gripale A și B. Fiind folosit numai prin inhalații pe cale orală, este *contraindicat* la bolnavii cu afecțiuni respiratorii cronice și la astmatici.

~ **Oseltamivir (Tamiflu®** – capsule; pulbere ptr.suspensie orală). Are și *indicație* profilactică la contacții cu persoane gripate. Poate produce tulburări digestive.

15.2.1.3. Produse antigripale homeopate

~ **Osciloccoccinum®** (granule) este un produs homeopatic, *indicat* în gripă și viroze respiratorii (profilactic și curativ). Administrare orală.

~ **Paragrippe** (compr.) este tot produs homeopatic cu aceleași indicații.

15.2.2. ANTIVIRALE ANTIHEPATITICE *[Antihepatitic virus agents]*

~ **Entecavir (Baraclude®** – comprimate filmate; sol.orală) este activ pe virusul hepatitic B.

~ **Lamivudin (Epivir®; Zeffix®** – compr. filmate; sol. orală) este și antiretroviral, deci va fi regăsit și în tratamentul infecției HIV. *Ind.:* hepatita cronică cu virus hepatitic tip B (în asociere cu interferon); SIDA..

~ **Ribavirină (Copegus®** – compr. filmate). *Ind.:* hepatita cronică cu virus tip C (numai în asociere cu interferon alfa). *Farmacotoxicologie:* poate determina cefalee, amețeli, parestezii, mialgii, tulburări digestive.

~ **Telbivudin (Sebivo®** – compr.filmate) este activ pe virusul hepatitic B. *Reacții adverse:* cefalee, amețeli, tulburări digestive.

15.2.3. NUCLEOZIDE ȘI NUCLEOTIDE ACTIVE PE HERPESVIRUSURI ȘI VIRUSURI ÎNRUDITE *[Nucleosides & nucleotides antiherpes viruses and related viruses]* [Cod ATC: J 05 AB]

~**Aciclovir** (disponibil în diferite forme de administrare: comprimate, liofilizat pentru soluție perfuzabilă i.v., flacoane ptr. i.v., unguent pentru piele, unguent oftalmic). *Indicat* în zona zoster, varicelă la persoane imunodeprimate; în infecții locale (inclusiv genitale) cu virus herpes simplex; în encefalita herpetică, zosteriană și cea variceloasă; în paralizia facială periferică de origine infecțioasă. Ca *reacții adverse*: tulburări digestive, cefalee.

~ **Ganciclovir (Cymevene®** – liofilizat ptr. sol. inj. i.v.) este activ față de virusul citomegalic (= CMV) și față de virusul Epstein-Barr (= EBV, agentul etiologic al mononucleozei infecțioase). Există și forme pentru administrare orală. Poate produce anemie, leucopenie sau trombocitopenie.

~ **Valaciclovir (Valtrex®** –compr. filmate) *ind.* în tratament pentru herpes simplex cutanat și genital, zona zoster; în profilaxia infecțiilor cu CMV la persoane care au primit un transplant de organ

~ **Valganciclovir (Valcyte®** – compr.filmate; pulbere ptr. sol.orală). *Ind.:* retinita cu CMV; profilaxia infecției cu CMV la bolnavi cu transplant de organ.

~ **Inosin pranobex (Isoprinosine®** – comprimate; sirop). Este *indicat* pentru redresarea imunității în infecții cu virus Epstein-Barr (EBV), cu virus Herpes simplex (HSV), cu virus varicelo-zosterian (VZV), cu virus papilomatos uman (HPV) precum și în panencefalita sclerozantă subacută (PESS) produsă de virusul rujeolic.

15.2.4. MEDICAȚIA ANTIRETROVIRALĂ *[Antiretroviral drugs; A.I.D.S.-related antiviral agents]* [Coduri ATC: J 05 AF; J 05 AG; J 05 AE]

Agenții terapeutici din această grupă sunt utilizați în tratamentul **infecției HIV** *(human immunodeficiency virus)*, produsă de cele două retrovirusuri: HIV-1 (predominant în Europa și America) și HIV-2 (predominant în Africa).

În forma ei manifestă, această infecție este **SIDA** *(syndrome immunodéficitaire acquis)*, atât de răspândită și de gravă. Factorul principal de patogenitate al virusului HIV este **reverstranscriptaza**, o enzimă care catalizează transcripția ARN viral în ADN. Acest ADN este apoi încorporat în genomul celulei gazdă (invadată de virus). Fenomenul astfel produs este inversul mecanismului normal de replicare a informației genetice, deoarece acum ARN ajunge să fie modelul-șablon pentru copiile ADN (și nu invers, cum este fiziologic). Medicația antiretrovirală se administrează pe cale orală, timp îndelungat (ani de zile), în diferite asociații (terapie combinată) și prezintă numeroase reacții adverse posibile

În prezent se descriu 6 clase de medicamente antiretrovirale:

15.2.4.1. Inhibitori nucleozidici (analogi nucleozidici) și nucleotidici ai reverstranscriptazei *[Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs) and nucleotide reverse transcriptase inhibitors [NtRTIs]*

[Cod ATC: J 04 A]

Sunt medicamente care interferează cu funcția reverstranscriptazei. Aici se includ:

Inhibitori nucleozidici utilizați în perioada de inițiere a acestui tratament:

~ **Zidovudină (Retrovir®** – capsule; sol.orală). *R.adv.*: febră, anemie, leucopenie, neutropenie, tulburări digestive și hepatice. Din cauza toxicității se recomandă monitorizarea nivelului plasmatic.

~ **Didanosină (ddl)** – capsule gastrorezistente. *R.adv.*; diaree; pancreatită, neuropatie periferică.

~ **Zalcitabină (ddc) (Hivid)** – comprimate filmate.

~ **Stavudină (Zerit®** – capsule; pulbere ptr. sol. orală). *R.adv.*: neuropatie periferică reversibilă.

~ **Lamivudină (Epivir®** – compr.filmate; sol. orală). Utilizat și în tratamentul hepatitei cronice cu virus B. Poate apăra rezistența virusului HIV față de lamivudină! *R.adv.*: tulburări digestive, pancreatită. La copii, numai peste vârsta de 12 ani.

~ **Abacavir (Ziagen®** – comprimate filmate; sol. orală). *R.adv.*: febră, greață, vărsături, diaree, mialgii.

Inhibitori nucleozidici de generație mai nouă:

~ **Emtricitabine (Emtriva®** – capsule; sol.orală). La copii, numai la cei cu greutate peste 33 kg.

~ **Tenofovir (Viread®** – comprimate filmate). Se utilizează numai la persoane cu vârsta peste 18 ani.

15.2.4.2. Inhibitori nenucleozidici ai revers-transcriptazei *[Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs)]* [Cod ATC J 05 AG],

Cuprind:

Din generația I:

~ **Nevirapină (Viramune®** – comprimate; susp. orală). Utilizare numai la adulți. *R.adv.*: erupții cutanate, febră, cefalee, somnolență.

~ **Efavirenz (Sustiva®** – capsule; compr. filmate; sol. orală). La copii, numai după vârsta de 3 ani.

Din generația a II-a:

~ **Etravirină (Intelence®** – comprimate). NU se administrează sub vârsta de 18 ani, nici peste 65 de ani. *R.adv*: sindrom Lyell, sindrom Dress, infarct miocardic, hipertensiune arterială, insuficiență renală, anemie, trombocitopenie,

~ **Rilpivirină (Edurant®** – comprimate). Utilizat numai la adulți.

15.2.4.3. Inhibitori de protează *[Protease Inhibitors (PIs)]* [Cod ATC J 05 AE]

Aceștia blochează proteaza virală necesară replicării virale. Din grupa lor fac parte:

~ **Lopinavir**: se prezintă în combinație cu ritonavir în produsul **Kaletra®** (caps.moi; compr. filmate; sol.orală). La copii se poate administra numai după vârsta de 2 ani.

~ **Indinavir (Crixivan®** – capsule). *R.adv.*: litiază urinară; insuficiență renală.

~ **Nelfinavir (Viracept®** – compr.; pulbere ptr. sol. orală). *R.adv.*: diaree

~ **Amprenavir (Agenerase®** – capsule; sol.orală). La copii se poate administra numai peste vârsta de 4 ani.

~ **Ritonavir (Norvir®** – capsule; compr.filmate; sol. orală). *Ctrind.*: NU se asociază cu antiaritmice, nici cu benzodiazepine. La copii, administrare numai după vârsta de 2 ani.

~ **Saquinavir (Invirase** – capsule; compr. filmate) *R.adv.*: erupții cutanate, neuropatii periferice; anemie hemolitică; sindrom Stevens-Johnson.

~ **Darunavir (Prezista®**– compr. filmate; suspensie orală). Administrat în asociere cu alte antiretrovirale.

~ **Atazanavir (Reyataz®** – capsule; pulbere ptr. sol.orală). Poate produce bloc cardiac.

15.2.4.4. Inhibitori de fuziune *[Fusion Inhibitors (FIs), Entry Inhibitors]* care blochează alipirea și pătrunderea virusului în celula umană. Se includ aici:

~ **Maraviroc (Celsentri®** – comprimate filmate). Este antagonist al unei proteine de suprafață (CCR5) și împiedică astfel pătrunderea virusului HIV în celule.

~ **Enfuvirtid (Fuzeon®** – pulbere + solvent ptr. sol. inj.s.c.). Se leagă specific de proteina virală gp 41 și blochează unirea virusului HIV cu unii receptori din celule.

15.2.4.5. Inhibitori de integrază *[Integrase Inhibitors (II), Integrase Nuclear Strand Inhibitors (INSIs]* care blochează integrarea materialului genetic viral în celula-țintă umană.

~ **Raltegravir (Isentress®** – comprimate filmate). Inhibând activitatea integrazei, este împiedicată replicarea virală.

15.2.4.6. Antagoniștii CCR5 *[CCR5 Antagonists]* care blochează legarea coreceptorilor CD4+ ai virusului HIV cu celula-țintă, împiedicând astfel pătrunderea virusului în interiorul celulei. **Maraviroc** aparține și acestei categorii.

NOTĂ. *Reacțiile adverse* și *contraindicațiile* medicamentelor antiretrovirale sunt mult mai numeroase decât cele menționate în text. Au fost amintite doar cele mai importante.

15.2.4.7. Combinații ale medicamentelor antiretrovirale (denumiri comerciale):

Combivir = lamivudine + zidovudine
Kaletra = lopinavir + ritonavir
Trizivir = abacavir + lamivudine + zidovudine
Epzicom = Kivexa = abacavir + lamivudine
Truvada = tenofovir disoproxil fumarate + emtricitabine
Atripla = emtricitabine + tenofovir disoproxil fumarat + efavirenz
Complera = **Eviplera** = emtricitabine + rilpivirine + tenofovir disoproxil fumarat
Stribild = elvitegravir + cobicistat + emtricitabine + tenofovir disoproxil fumarat
Triumeq = abacavir + dolutegravir + lamivudine
Evotaz = atazanavir + cobicistat
Prezcobix = darunavir + cobicistat
Dutrebis = lamivudine + raltegravir
Genvoya = elvitegravir + cobicistat + emtricitabine + tenofovir alafenamid fumarat

15.2.4.8. STRATEGIA TERAPEUTICĂ ÎN INFECȚIA HIV (SIDA) *[Treatment guidelines in AIDS]*

La adulți se utilizează schema ***HAART [highly active antiretroviral therapy]***, adică terapia antiretrovirală intens activă. Aceasta folosește combinații de medicamente antiretrovirale din aceeași grupă și din grupe diferite pe termen lung, cu monitorizarea bolnavului, ținând seama de numeroasele reacții adverse posibile și care uneori impun modificarea schemei de tratament. În general, se asociază doi inhibitori nucleozidici ai reverstranscriptazei (aceștia alcătuind «coloana vertebrală» a programului) cu

un inhibitor nonnucleozidic, un inhibitor de protează sau cu un inhibitor de integrază (reprezentând baza). Se asigură și profilaxia tuberculozei, a infecției cu CMV preecum și combaterea infecțiilor oportuniste cu herpes-virusuri, cu fungi, cu unele protozoare.

15.3. ANTIFUNGICE (ANTIMICOTICE) *[Antifungal agents]*

Sunt substanțe utilizate împotriva fungilor (ciuperci) microscopici patogeni (micromicete). În ultimii ani, patologia produsă de aceste microorganisme a luat o mare extindere (incidență și prevalență crescute) datorită înmulțirii cauzelor care determină scăderea imunității organismului: infecția HIV-SIDA; cancere cu diferite localizări; leucemii; cure lungi de corticoterapie; utilizarea chimioterapiei citostatice; ședințe repetate de terapie de iradiere; transplante de organe etc. În toate aceste cazuri este vorba de persoane imunodeprimate (cu rezistența antiinfecțioasă și mecanismele de apărare mult diminuate), unde este favorizată invazia și agresiunea fungilor asupra organismului uman.

Dintre **fungii patogeni** fac parte:

Levuri cu genurile:

– *Blastomyces:* micromicetele din acest gen produc blastomicoza, constând din multiple formațiuni pseudotumorale supurative în piele, țesut celulo-adipos subcutanat, iar în forma sistemică (la pacienți imunodeprimați) asemenea formațiuni apar în plămâni, oase, ficat, splină, rinichi;

– *Cryptococcus* produce criptococoza. Menționăm meningita criptococozică și posibilă afectare pulmonară;

– *Histoplasma* → histoplasmoza, produsă prin inhalarea sporilor, constând din pneumonie, urmată de o diseminare cu hepatosplenomegalie, anemie, exudate articulare, reactivarea infecției afectând meningele, peritoneul, glandele suprarenale;

– *Sporothryx* → sporotricoza, la care se disting forma cutaneo-limfatică cu granuloame subcutanate, forma pulmonară și forma diseminată cu afectarea pielii, mușchilor, articulațiilor, oaselor, ochilor, tubului digestiv și sistemului nervos.

Mucegaiuri sau **micelii** (sistem de filamente subțiri și ramificate care alcătuiește aparatul vegetativ al majorității ciupercilor) cu genurile:

– *Aspergillus: A.fumigatus, A.flavus, A.niger* → Aspergiloza, caracterizată prin granuloame inflamatorii situate în piele, orbite, ureche, sinusurile nazale, plămâni, câteodată în oase și meninge.

– *Dermatofite* (fungi care produc micozele cutanate) din care fac parte genurile: *Microsporum* → microsporia; *Trichophyton* → tricofiția pielii glabre și

a pielii păroase; *Epidermophyton* → epidermofiția [→ cap.11 – MEDICAȚIA DERMATOLOGICĂ];

– *Malassezia furfur* → pitiriazis verzicolor

Fungi dimorfi, sub formă de hife (filamente din celule care alcătuiesc miceliul unei ciuperci) sau pseudohife incluzând genul *Candida (C.albicans, C.glabrata, C.tropicalis, C.rugosa)*, care este cel mai răspândit gen din patologia fungică, putând produce:candidoză bucală (stomatita albicans), candidoză genitală, candidoză cutanată, candidoza tubului digestiv, candidoză septicemică.

– *Pneumocystis carinii* este considerat în ultimii ani ca având apartenență la fungi și NU la protozoare, cum era încadrat anterior.

15.3.1. ANTIFUNGICE DE UZ SISTEMIC *[Antifungal for systemic use]*

[Cod ATC: J 02]

Sunt folosite în infecțiile importante cu fungi patogeni, care afectează și organe interne putând ajunge până la septicemie micotică. *Contraindicate* în sarcină și la femei care alăptează.

15.3.1.1. Antibiotice antifungice

~ **Amfotericina** (concentrat ptr.sol. injectabilă i.v.). Spectru antifungic larg: forme diseminate de candidoză, criptococoză, coccidioidomicoză, blastomicoză, histoplasmoză, mucormicoză. ***Atenție,*** acțiune secundară nefrotoxică!

15.3.1.2. Derivați de imidazol

~ **Ketoconazol (Nizoral®)**. Are un spectru larg, fiind utilizat în infecții fungice sistemice, viscerale și cutaneo-mucoase. Administrare orală în priză unică/24 ore, în cursul unei mese.

15.3.1.3. Derivați de triazol

~ **Fluconazol (Diflucan®** – capsule; pulbere ptr.suspensie orală; sol. perfuzabilă; **Flucoric®**; **Mycomax®**) este activ în special pe *Candida* și *Cryptococcus neoformans* (agent etiologic al meningitei fungice) dar *indicațiile* de utilizare sunt mai largi, în special la bolnavii imunodeprimați. Oferă căi de administrare variate.

~ **Itraconazol (Omicral®**; **Orunga®** – capsule) este *indicat* în candidoze bucale, vulvo-vaginale, unele micoze cutanate, aspergiloză, blastomicoză, histoplasmoză.

~ **Voriconazol (V-Fend®** – compr. filmate, pulbere ptr. suspensie orală, pulbere ptr. sol.perfuzabilă). *Ind.:* aspergiloză și candidoză invazivă. *Reacții adverse* numeroase: febră; cefalee; dureri abdominale, greață, vărsături, diaree; anemie, leucopenie, trombocitopenie.

~ **Posaconazol (Noxafil®** – capsule gastrorezistente, suspensie orală). Spectru antifungic foarte larg, incluzând specii de micromocete patogene din genurile Aspergillus, Candida, Coccidioides, Zygomycetes. *Ind.:* profilaxia infestațiilor fungice invazive la persoane supuse chimioterapiei citostatice și la primitorii de transplant aflați sub terapie imunosupresivă; candidoză orofaringiană; aspergiloză invazivă; coccidioidomicoză. NU necesită ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală. Metabolizarea în organism sub acțiunea citocromilor este minimă.

15.3.1.4.Derivați lipopeptidici semisintetici

~ **Caspofungin (Cancidas®** – pulbere ptr.concentrat de sol.perfuzabilă) este activ pe *Aspergillus* și *Candida. R.adv.:* greață, vărsături; anemie; tromboflebită.

15.3.2. ANTIFUNGICE DE UZ LOCAL DERMATOLOGIC

[Antifungal agents for topical use in dermatology] [Cod ATC: D 01]

În dermatologie se folosesc pentru unele micoze cutanate – în afara antimicoticelor de uz local (topic) – și antifungice de uz sistemic din grupele menționate mai sus. Pentru antifungice de uz topic → cap.11 – MEDICAȚIA DERMATOLOGICĂ → Tabelul 11.1.

15.3.3. ANTIFUNGICE DE UZ LOCAL GINECOLOGIC

[Antifungal agents for topical use in gynecology] [Cod ATC: G 01 A]

A se vedea cap. 13 – MEDICAȚIA APARATULUI GENITAL FEMININ → § 13.1.1.

§ ANTIBIOTICE, CHIMIOTERAPICE ȘI ANTIFUNGICE CU DIFUZIUNE ÎN LCR *[Antibiotics and antifungals diffusible in CSF (cerebro-spinal fluid)]*

O parte din medicamentele utilizate împotriva germenilor patogeni, fiind administrate pe cale sistemică, au o bună difuziune în LCR, fiind indicate în profilaxia și tratamentul meningitelor. De notat că unele dintre acestea difuzează numai în meningele inflamat. Subliniem faptul că administrarea directă a antibioticelor intrarahidian este astăzi aproape total abolită din cauza fenomenelor secundare care se pot produce în spațiul meningeal (ex.: cloazonări cu tulburări grave în circulația LCR).

Au o **foarte bună difuziune în LCR** după administrarea pe cale sistemică:

~ Cloramfenicol: *ind.* meningita purulentă cu *Haemophilus influenzae*

~ Amoxicilina + acid clavulanic (acesta este un inhibitor de β-lactamază)

~ Ceftriaxonă (cefalosporină parenterală de generația a III-a, extrema stângă)

~ Cefotaxim (cefalosporină parenterală de generația a III-a, extrema stângă)

~ Ceftazidim (cefalosporină parenterală de generația a III-a centru)

~ Meropenem:: din clasa carbapeneme; administrare i.v. sau în PEV

~ Cotrimoxazol: combinație de trimethoprim (1/6) + sulfametoxazol (5/6); administrare orală.

~ Fluorochinolone (ciprofloxacin, norfloxacin, ofloxacin, pefloxcin)

~ Isoniazida: antituberculos major cu o foarte bună difuziune în LCR; administrare orală dar există și forma injectabilă.

~ Pirazinamida: antituberculos; administrare pe cale orală.

~ Fluconazol (Diflucan) antifungic *ind.* în meningita criptococozică (cu *Cryptococcus neoformans*).

Au o **difuziune mediocră în LCR** după administrarea pe cale sistemică și deci necesită asocierea cu un alt antibiotic.

~ Vancomicina: glicopeptid. Difuziunea în LCR nefiind suficientă, în meningita cu pneumococ penicilino-rezistent se administrează în asociere cu cefotaxim, ceftriaxonă sau rifampicină.

~ Rifampicina (Sinerdol): antituberculos. *Ind.* profilactică la purtătorii de meningococi și în profilaxia meningitei meningococice (la contacți). Administrare orală.

Difuzează numai în meningele inflamat.

~ Ampicilina

~ Penicilina G potasică și sodică

~ Eritromicina (bacteriostatic, difuzare slabă)

~ Rifamicina (Rifonat) antituberculos, *ind.* în meningita tbc. Administrare în PEV

ATENȚIE, NU toate antibioticele cu o bună difuziune în LCR se utilizează în tratamentul meningitelor și nici toate care au difuziunea mediocră sau condiționată de starea meningelor NU sunt excluse de la tratament. Opțiunile pentru un medicament sau altul revin serviciilor de profil care tratează cazurile de meningită.

§ INSTRUCȚIUNI DE PĂSTRARE, PREGĂTIRE ȘI ADMINISTRARE A UNOR PRODUSE ANTIINFECȚIOASE INJECTABILE *[Directions for preservation, preparation and administration of some injectable antiinfectious agents]*

Dacă produsul este livrat sub formă de pulbere liofilizată, la reconstituirea soluției, după introducerea solventului, flaconul trebuie agitat pentru a se realiza dizolvarea completă a pulberii. Câteodată se produce spumă la suprafața soluției, datorită degajerii unor bule mici de bioxid de carbon. În acest caz se introduce un ac steril prin dopul de cauciuc al flaconului care – prin pătrunderea aerului – să favorizeze dispariția spumei. De-abia după dispariția acesteia se poate aspira în seringă. Toate soluțiile injectabile de produse antiinfecțioase trebuie preparate imediat înaintea administrării deoarece la unele dintre ele substanța activă, odată dizolvată, are o stabilitate (o valabilitate) foarte scurtă. Prin temperatura camerei se înțelege între 15°-25° C; prin temperatura de la frigider se înțelege între 4°–8° C, iar prospectele care însoțesc produsul în ambalaj, precizează stabilitatea (valabilitatea) soluției realizate, în ambele medii. La congelator temperatura se situează între – 20° C și – 10° C dar nici un medicament dizolvat NU se păstrează în asemenea condiții de frig, congelatorul fiind rezervat pentru produsele livate sub forma crio- (acest prefix desemnează produse congelate, înghețate). După expirarea termenului de stabilitate, restul de soluție rămasă se aruncă.

Soluțiile păstrate la frigider vor fi, imediat înaintea injectării, încălzite la temperatura corpului. (Pentru produsele care se păstrează în congelator: ele vor fi decongelate rapid și apoi încălzite la temperatura corporală. Este interzisă recongelarea lor). Injectarea i.m. a unor soluții prea reci riscă să provoace necroză locală; injectarea i.v. rapidă a unor soluții prea reci riscă să provoace o fibrilație ventriculară fatală (caz real!).

ATENȚIE, în general este exclusă păstrarea medicamentelor în congelator, cu excepția produselor unde se specifică în mod expres această modalitate de conservare! Consultarea prospectului care însoțește fiecare medicament este obligatorie, deoarece în procesul de fabricație și deci și în instrucțiuni pot surveni schimbări de la un an la altul.

Administrarea i.m. (acolo unde este permisă) se face în regiunea fesieră sau în musculatura din treimea medie a coapsei, profund i.m. La unele produse, injecția fiind dureroasă, se recomandă adaos sau chiar dizolvare în soluție de xilină (= lidocaină) 0,5-1 %. Dacă este o cantitate prea mare de antibiotic de injectat, se împarte și se injectează câte o jumătate în două regiuni musculare diferite. Administrarea i.v. (acolo unde este indicată) dintr-odată toată cantitatea printr-o simplă injectare, adică în bolus, se face la majoritatea produselor

în ritm lent, deci într-un interval de 3-5 minute. Administrarea în tubul de perfuzie (dacă este o perfuzie deja montată) se face în manșonul special destinat al tubului, dar numai dacă prin tubulatură trece o soluție compatibilă. Administrarea în PEV se face prin diluarea soluției-mamă din flaconul original NUMAI cu o soluție compatibilă. Antibioticele nu se amestecă în seringă sau în flaconul de perfuzie cu alte substanțe. ***ATENȚIE***, este *strict interzisă* introducerea i.v. a unui produs la care s-a adăugat o soluție de lidocaină (= xilină) sau a fost dizolvat într-o asemenea soluție.

Nici un medicament nu va fi administrat dacă a depășit termenul de expirare înscris pe ambalaj.

16. PRODUSE BIOLOGICE FOLOSITE PENTRU IMUNIZARE
[Biological products used to immunization]

DEFINIȚII & EXPLICAȚII

Branhamella = Moraxella = gen de bacterii gram-negative care produc infecții acute ale aparatului respirator *(Branhamella catarrhalis = Moraxella catarrhalis)*

Doză booster = doză de intensificare, de consolidare a unui vaccin din care s-au făcut primele administrări.

Hi b = Haemophilus influenzae tip B

HPV = human papilloma virus [lb.engleză] = virusul papilomatos uman din care tulpinile 6, 11, 16, 18 au rol cancerigen, declanșând cancerul de col uterin.

IgG = imunoglobulina G = cea mai importantă fracțiune dintre imunoglobuline (există IgA, IgE, IgG, IgM). Este cea care oferă cea mai mare cantitate de «materie primă» din care sunt alcătuiți anticorpii plasmatici. Valoarea normală a IgG în plasmă variază cu vârsta, la adult situându-se între 600-1.200 mg/dl.

Imunizare = procedeu natural sau artificial de inducere a rezistenței unui organism față de acțiunea germenilor patogeni sau a toxinelor acestora. Oricare vaccinare este o imunizare activă artificială prin punerea organismului în contact cu un produs biologic (în mod obișnuit patogen) inactivat astfel încât să-și piardă patogenitatea și virulența dar să-și păstreze capacitatea imunogenă (= de producere a anticorpilor specifici).

Non-self → cap. 25 – MEDICAȚIA ANTIALERGICĂ

Rapel = repetarea unei doze dintr-un vaccin efectuat anterior, după un interval de timp variabil, cu scopul reactivării imunității deja existente.

Ser heterolog hiperimun = ser recoltat de la un animal (de obicei de la cal) la care anterior – prin inoculări succesive – s-au produs anticorpi față de un anumit germen infecțios sau toxină. Acest ser, având un titru (concentrație) crescută a anticorpilor specifici poate fi utilizat în scop profilactic sau curativ

la om împotriva germenului infecțios sau toxinei cu care s-a realizat imunizarea animalului.

Sindrom Waterhouse-Friderichsen = formă gravă de septicemie cu meningococ, caracterizată prin purpură rapid extensivă, microangiopatie trombozantă cu CID, hemoragii în glandele corticosuprarenale și șoc toxicoseptic endotoxinic.

* * *

Imunitatea specifică, adică rezistența selectivă față de anumiți agenți infecțioși sau toxine bacteriene, are drept suport principal anticorpii formați în organism pe seama gama-globulinelor existente în plasmă. Aceasta este imunitatea umorală specifică (= imunitatea mediată umoral).

Imunitatea umorală specifică poate fi naturală (prin anticorpi transmiși transplacentar de la mamă sau în urma unor boli infecțioase care lasă anticorpi formați în urma lor) sau artificială (prin seruri imune heteroloage, imunoglobuline umane specifice sau vaccinări). Dacă anticorpii sunt fabricați de

Tabelul 16.1. Clasificarea tipurilor de imunitate mediată umoral

Imunitate activă (în care organismul își crează proprii anticorpi)	Naturală: apare în urma unor boli infecțioase care conferă imunitate deseori pe viață: scarlatină, rujeolă, febră tifoidă etc.	
	Artificială: se instalează în urma vaccinărilor, care lasă în urma lor imunitate de durată variabilă (mai scurtă decât cea instalată în urma unei boli).	
Imunitate pasivă (în care organismul primește anticorpii gata preparați de la un alt organism)	Naturală: anticorpii sunt primiți de făt de la mamă în timpul sarcinii, transplacentar (dacă mama a avut boala respectivă: rujeolă, varicelă, scarlatină etc). Imunitatea conferită copilului durează 6-12 luni, după care anticorpii „moșteniți" se pierd.	
	Artificială	Prin seruri heterologe hiperimune (bogate în anticorpi), preparate de obicei pe cai inoculați: ser antitetanic, ser antidifteric, ser antirabic etc. În ultimii ani sunt tot mai rar folosite, deoarece trebuie administrate în volume mari și pot produce boala serului sau alte manifestări alergice.
		Prin imunoglobuline umane specifice (concentrate de anticorpi), preparate pe oameni (voluntari) inoculați: imunoglobulină umană specifică antitetanică, antirabică, antirujeolică etc. Actualmente aceste produse sunt preferate, deoarece se administrează în cantități mici și exclud riscul de accidente alergice.

propriul organism, este vorba de o imunitate activă (după bolile infecțioase, după vaccinări), care se instalează mai lent dar este de lungă durată, uneori toată viața. Dacă anticorpii sunt administrați gata formați (transmiși transplacentar de la mamă la făt, sau preparați pe oameni ori pe animale) se numește imunitate pasivă. Produsele pentru imunizare pasivă obținute de la voluntari se realizează prin inocularea anterioară repetată a acestora cu germeni bacterieni inactivați, virusuri inactivate, toxine bacteriene inactivate. Imunitatea pasivă se instalează rapid dar este de durată mult mai scurtă decât cea activă (cazul anticorpilor moșteniți de la mamă sau după administrarea de seruri hiperimune ori de imunoglobuline umane). Pentru detalii → Tabelul 16.1.

Trebuie reținut că există și o imunitate mediată celular, reprezentată prin limfocitele tip B (producătoare de anticorpi) și limfocitele T (acestea se maturizează în timus). Există mai multe subseturi de celule T, fiecare cu o funcție specifică.

Limfocitele T helper joacă un rol intermediar important în sistemul imunitar adaptiv prin secreția de citokine. Aceste celule nu au activitate citotoxică sau fagocitară, ele nu pot ucide celulele infectate sau agenții patogeni, ci ajută celelalte celule ale sistemului imun activându-le. Ele sunt esențiale pentru comutarea clasei de anticorpi la limfocitele B, în activarea limfocitelor T citotoxice, și în maximizarea activității bactericide a fagocitelor (de exemplu, macrofagele). Limfocitele T helper mature exprimă pe suprafață glicoproteina CD4, fiind astfel numite limfocite T CD4 +.

Limfocitele T killer (citotoxice) sunt o clasă specială de celule ale sistemului imunitar, implicate în apărarea organismului împotriva microorganismelor patogene sau a celulelor canceroase, anormale. Ele sunt definite prin markerul T CD8

Celulele Natural Killer (celule NK), sunt un tip de limfocite citotoxice care aparțin sistemului imun înnăscut. Rolul celulelor NK este similar cu cel al celulelor T citotoxice. Celulele NK acționează rapid impotriva celulelor infectate viral și a celor tumorale, intervenind la aproximativ 3 zile de la infectare.

16.1. VACCINURI *[Vaccines]*

[Cod ATC: J 07]

Vaccinurile = produse biologice (reprezentate prin bacterii, fragmente ale corpilor bacterieni, toxine bacteriene, virusuri etc.) care sunt fie omorîte (inactivate), fie atenuate prin diverse tehnologii, astfel încât să-și piardă proprietățile patogene dar să-și păstreze proprietățile imunogene (antigenice), adică de producere a anticorpilor specifici din plasmă. Prin administrarea lor, după un anumit program, vaccinurile (care aparțin domeniului non-self) se comportă ca niște antigene, determinând apariția anticorpilor specifici. Orice anticorp memorizează antigenul care i-a dat naștere, păstrându-l în „memoria

imună" timp îndelungat. La un nou contact al antigenului cu organismul, anticorpii plasmatici îl recunosc (dar numai pe cel care le-a dat naștere, având caracter de specificitate), și reacționează cu el, neutralizându-i efectele patogene. ***ATENȚIE***, toate vaccinurile se păstrează la frigider (2° – 8° Celsius); NU se vor congela.

16.1.1. CALENDARUL VACCINĂRILOR OBLIGATORII ÎN COPILĂRIE *[Recommended childhood immunization schedule]*

Vaccinarea nu este deci altceva decât o imunizare activă, de tip artificial, fiind realizată prin mijloace medicale → Tabelul 16.2.

Un calendar mai actual și modificat al vaccinărilor obligatorii în cursul copilăriei are următorul conținut → Tabelul 16.3

16.1.2. VACCINURI BACTERIENE *[Bacterial vaccines]*

[Cod ATC: J 07 A]

Sunt produse pentru imunizarea activă față de infecții bacteriene, cu indicații în special profilactice dar – în unele situații – utilizate și în scop curativ. În ordinea aproximativă a vârstei de la care pot fi introduse, menționăm:

~ **Vaccin BCG** [= bacil Calmette-Guérin] (pulbere liofilizată + solvent ptr. suspensie injectabilă intradermic). Prin el se realizează imunizarea activă împotriva tuberculozei. Se face intradermic, în regiunea deltoidiană, la nou-născuții sănătoși, cu greutatea la naștere peste 2.500 g, de la vârsta de 4 zile până la 2 luni. Trebuie să fie urmat de formarea unei cicatrice postvaccinale = un nodul cu diametrul de cel puțin 3 mm. Dacă acesta nu se formează, se repetă vaccinarea BCG între 5 și 10 luni. Se repetă eventual la 14 ani, după testare IDR la PPD dacă NU există nici o reacție locală după 72 de ore și dacă NU prezintă nodul postvaccinare BCG.

~ **Vaccin Haemophilus influenzae tip B conjugat (Hiberix)** (liofilizat + solvent în flacoane sau seringă preumplută ptr.injecții i.m. sau s.c. profund). Protejează împotriva numeroaselor infecții care pot fi produse de acest bacil la copii (bronhopneumonie, meningită purulentă, epiglotită, otită medie supurată, celulită, artrită supurată, septicemie). Se poate administra de la vârsta de 2 luni. Necesită rapeluri.

~ **Vaccin pneumococic polizaharidic purificat (Pneumo 23)** (seringă preumplută)

~ **Vaccin pneumococic polizaharidic purificat conjugat (Prevenar)** (seringă preumplută).

Tabelul 16.2. Calendarul vaccinărilor (imunizărilor active) obligatorii și al vaccinărilor opționale [scrise cu font diferit] în cursul copilăriei

Caracterul vaccinării	Vârsta	Pentru profilaxia următoarelor boli	Conținutul vaccinului	Preparate în comerț	Observații. Mod de administrare
Obligatoriu	La 24 ore după naștere	Hepatita acută virală tip B (I-a doză)	Virus hepatitic B (HBV) recombinant	Engerix B®	Se face în maternitate
Obligatoriu	La 3-7 zile după naștere, la NN cu greutatea peste 2.500 g	Tuberculoza	Bacil tuberculos bovin atenuat	Vaccin BCG liofilizat	Inoculare intradermică în regiunea deltoidiană stângă.
Opțional	Între 6-24 săptămâni	Gastroenterita cu rotavirus	Rotavirus uman viu, atenuat	Rotarix®	Vaccinare pe cale orală cu două doze
Obligatoriu	La 2 luni	Difterie, tetanos, tuse convulsivă, poliomielită, *Haemophilus influenzae* tip b, hepatită acută virală tip B (a II-a doză)	Vaccin hexavalent „Infanrix hexa" conținând DTaP + VPI + Hib + HBV (combinație de vaccin bacterian și virotic)		
Opțional	După vârsta de 2 luni	Infecții cu Streptococcus pneumoniae	Vaccin pneumococic polizaharidic purificat conjugat	Prevenar® Synflorix®	
Obligatoriu	La 4 luni	Difterie, tetanos, tuse convulsivă, poliomielită, *Haemophilus influenzae* tip b	Vaccin pentavalent „Pentaxim" conținând DTaP + VPI + Hib		
Obligatoriu	La 6 luni	Difterie, tetanos, tuse convulsivă, poliomielită, *Haemophilus influenzae* tip b, hepatita acută virală tip B (a III-a doză)	Vaccin hexavalent „Infanrix hexa" conținând DTaP +VPI +Hib + HBV		
Opțional	După vârsta de 11 luni	Varicelă	Se găsește în combinația vaccin rujeolic, rubeolic, urlian, varicelos viu, atenuat (Priorix-Tetra™)		
Opțional	După vârsta de 11 luni	Rujeolă, rubeolă, parotidită epidemică	Se găsește în combinația vaccin rujeolic, rubeolic, urlian, varicelos viu atenuat (Priorix –Tetra™) sau în vaccinul ROR (Priorix™)		

(continuare în pagina următoare)

Tabelul 16.2. *(continuare)*

Caracterul vaccinării	Vârsta	Pentru profilaxia următoarelor boli	Conținutul vaccinului	Preparate în comerț	Observații. Mod de administrare
Obligatoriu	La 12 luni	Difterie, tetanos, tuse convulsivă, poliomielită, *Haemophilus influenzae* tip b	Vaccin pentavalent (Pentaxim®) conținând DTaP + VPI + Hi b;		
Opțional	După vârsta de 1 an	Hepatită acută virală tip A	Virus hepatitic A inactivat (Avaxim®)		O doză urmată de un rapel la 6-12 luni
Opțional	După vârsta de 2 ani	Împotriva infecției cu meningococ (septicemia și meningita meningococică): vaccin meningococic bivalent A și C			O doză i.m. sau s.c. profund
Obligatoriu	La 4 ani	Difterie, tetanos, tuse convulsivă	Vaccin DTaP		
Obligatoriu	La 6 ani	Difterie, tetanos, tuse convulsivă; poliomielită	Vaccin DTaP + VPI		
Obligatoriu	La 7 ani	Rujeolă, rubeolă, parotidită epidemică (= oreion)	Vaccin ROR		
Obligatoriu	La 9 ani	Poliomielită	Vaccin VPI		
Opțional	La fetițe, după vârsta de 9 ani (preferabil la 12- 14 ani)		Împotriva cancerului de col uterin produs de virusul HPV: vaccin papilomavirus tipurile 6, 11, 16, 18 (Gardasil)		
Obligatoriu	La 14 ani	Difterie, tetanos	Vaccin DT		

Legendă:

B.C.G. = bacilul Calmette-Guérin = bacil tuberculos bovin atenuat; DTaP = asociere de anatoxină difterică + anatoxină tetanică + anatoxină de Bordetella pertussis; HBV = Hepatitis B Virus = virusul hepatitic tip B (de fapt este antigenul de suprafață purificat al virusului); HPV = Human Papiloma Virus = virusul papilomatos uman, unele tulpini reprezentând agentul etiologic al cancerului de col uterin;

Hib = polizaharid de Haemophilus influenzae tip b; NN = nou-născut = sugarul în primele 28 de zile de viață; ROR = asociere de virus rujeolic atenuat + virus rubeolic atenuat + virus urlian atenuat;

VPI = vaccin poliomielitic inactivat.

Tabelul 16.3. Calendarul modificat al vaccinărilor obligatorii în cursul copilăriei

Vârsta	Vaccinul	Asigură protecția (profilaxia) față de:	Locul efectuării	Observații
24 ore	Hepatitic B	Hepatita acută virală tip B	În maternitate	Inoculare intradermică în regiunea deltoidiană stângă
3-7 zile	BCG (bacil Calmette-Guérin)	Tuberculoză	În maternitate	
2 luni	Vaccin hexavalent diftero-tetano-pertussis acelular-poliomielitic-Haemophilus B-hepatitic B (DTPa-VPI-Hib-Hep B) (eventual și vaccin pneumococic conjugat)	Difterie, tetanos, tuse convulsivă, poliomielită, infecții cu *Haemophilus influenzae tip b*, hepatita acută virală tip B. Pneumonie, bronhopneumonie, meningită pneumococică, alte infecții cu *Streptococcus pneumoniae*	La medicul de familie	
4 luni	Vaccin hexavalent diftero-tetano-pertussis acelular-poliomielitic-Haemophilus B-hepatitic B (DTPa-VPI-Hib-Hep B) (eventual și vaccin pneumococic conjugat)	Difterie, tetanos, tuse convulsivă, poliomielită, infecții cu *Haemophilus influenzae* tip b, hepatita acută virală tip B. Pneumonie, bronhopneumonie, meningită pneumococică, alte infecții cu *Streptococcus pneumoniae*	La medicul de familie	
11 luni	Vaccin hexavalent diftero-tetano-pertussis acelular-poliomielitic-Haemophilus B-hepatitic B (DTPa-VPI-Hib-Hep B) (eventual și vaccin pneumococic conjugat)	Difterie, tetanos, tuse convulsivă, poliomielită, infecții cu *Haemophilus influenzae* tip b, hepatita acută virală tip B. Pneumonie, bronhopneumonie, meningită pneumococică, alte infecții cu *Streptococcus pneumoniae*	La medicul de familie	
12 luni	Vaccin rujeolic-oreion-rubeolic (ROR)	Rujeolă, parotidită epidemică, rubeolă	La medicul de familie	În caz de epidemie se poate face de la 9 luni
5 ani	Vaccin rujeolic-oreion-rubeolic (ROR)	Rujeolă, parotidită epidemică, rubeolă	La medicul de familie	
6 ani	Vaccin tetravalent diftero-tetano-pertussis acelular-poliomielitic inactivat (DTPa-VPI)	Difterie, tetanos, tuse convulsivă, poliomielită.	La medicul de familie	
14 ani	Vaccin diftero-tetanic pentru adulți	Difterie, tetanos	La medicul de familie	
14 ani	Vaccin BCG	Tuberculoza	La medicul de familie sau cabinetul medical școlar	NUMAI dacă IDR la PPD este negativ și NU există nodul BCG

Aceste două vaccinuri pneumococice realizează protecția față de numeroasele infecții cu *Streptococcus pneumoniae* (bronhopneumonie, pneumonie, meningită purulentă, otită medie supurată). Se poate administra de la vârsta de 2 luni,

~ **Vaccin meningococic bivalent A și C** (flacoane monodoză + seringă umplută cu solvent)

~ **Vaccin meningococic monovalent C** (suspensie injectabilă în seringă preumplută pt.inj. i.m. sau s.c. profund).

Vaccinurile meningococice asigură protecția față de infecțiile provocate de *Neisseria meningitidis* (meningită purulentă, septicemie, sindrom Waterhouse-Friderichsen). Se pot administra de la vârsta de 2 luni.

~ **Vaccin tetanic (Tetatox)** (fiolă monodoză). Conține anatoxină tetanică (= toxina detoxifiată). *Ind.*: vaccinare primară, rapel, profilaxia postexpunere (prin plagă tetanigenă). Necesită rapel.

~ **Vaccin diftero-tetanic adsorbit de tip adult (Diftavax)** (seringă preumplută). Protejează împotriva difteriei și tetanosului, prin consolidarea vaccinării din prima copilărie față de aceste două boli.

~ **Vaccin holeric oral (Dukoral**®**** – suspensie + granule efervescente) realizează imunizarea activă față de vibrionul holeric. *Ind.* În zonele endemo-epidemice de holeră. Se administrează în mai multe doze la adulți și copii peste 2 ani.

~ **Vaccin tifoidic (Typhim Vi)** (flacon multidoză, seringă preumplută monodoză). Conține polizaharid capsular purificat de *Salmonella typhi*. *Ind.*: în profilaxia febrei tifoide. Se poate administra de la vârsta de 2 ani. Necesită rapel.

 # Vaccinuri bacteriene combinate:

~ **Infanrix** (flacon monodoză, seringă preumplută monodoză pt. inj.i.m. profund). Vaccin trivalent: conține anatoxină difterică, anatoxină tetanică, anatoxină pertussis. Imunizare împotriva acestor trei boli de la vârsta de 2 luni.

~ **Adacel** (flacon monodoză). Vaccin trivalent cu aceeași compoziție. *ind.* pentru imunizare activă împotriva acelorași trei boli la copii după vârsta de 4 ani, ca rapel după imunizarea primară.

~ **Lantigen B**® (suspensie orală). Conține extracte de antigene din pneumococ, streptococ, stafilococ, *Branhamella, Haemophilus influenzae, Klebsiella. Ind.*: profilaxia IACRS și a infecțiilor ORL

16.1.3. VACCINURI VIRALE */Viral vaccines/*

[Cod ATC: J 07 B]

Sunt produse pentru imunizarea față de infecții virotice, cu indicații profilactice. În ordinea aproximativă a vârstei de la care pot fi introduce, menționăm:

~ **Vaccin hepatitic B (Engerix B®** – flacoane monodoză și multidoză, seringi preumplute). Conține antigen de suprafață al virusului hepatitic B. *Ind.:* profilaxia hepatitei acute virale tip B. Se începe cu nou-născuții sănătoși la 24 de ore după naștere și se completează cu încă două inoculări la 2 luni și la 4 luni.

~ **Vaccin hepatitic A inactivat (Avaxim®** – seringă preumplută monodoză). Conține virus hepatitic A inactivat. *Ind.*: profilaxia hepatitei acute virale tip A. Varianta **Avaxim 80 u Pediatric®** se administrează între vârstele de 1-15 ani.

~ **Vaccin poliomielitic (Imovax Polio** – flacoane multidoze și seringi preumplute). Conține cele trei tulpini de virusuri poliomielitice inactivate. Vaccinarea primară începe la vârsta de 2 luni. Necesită rapeluri.

~ **Vaccin rotavirus viu, atenuat (Rotarix®** – pulbere + solvent pentru soluție orală). Conține rotavirus uman viu atenuat. Imunizarea primară poate începe între 6 și 24 de săptămâni.

~ **Vaccin rujeolic, rubeolic, urlian viu, atenuat (Priorix™** – flacon cu pulbere + solvent ptr.suspensie și seringă preumplută). **Vaccin ROR**, conține cele trei virusuri vii, atenuate. Se administrează la vârste cuprinse între 11 luni și 12 ani.

~ **Vaccin rujeolic, rubeolic, urlian, varicelos viu, atenuat (Priorix-Tetra™** – pulbere + solvent pentru suspensie inj.s.c. și seringă preumplută). Conține cele patru virusuri vii, atenuate. Se administrează la vârste cuprinse între 11 luni ș 12 ani.

~ **Vaccin papilomavirus tipurile 6, 11, 16, 18 (Gardasil** – flacon și seringă preumplută ptr.i.m.). Vaccin tetravalent recombinant, conține particule asemănătoare virusului HPV. *Ind.:* profilaxia leziunilor genitale precanceroase la femei, a cancerului cervical și a verucilor genitale *(= condyloma acuminata).* Administrare la fetițe după vârsta de 9 ani.

~ **Vaccin gripal inactivat (Daronrix®** – flacon multidoză cu suspensie inj. ptr. i.m. sau s.c., fiole monodoză, seringă preumplută). Este un vaccin cu virus pandemic inactivat. Se poate administra de la vârsta de 6 luni.

~ **Vaccin gripal inactivat și purificat (Vaccin gripal trivalent purificat și inactivat** – Inst. Cantacuzino – fiole cu suspensie monodoză ptr. i.m. sau s.c. profund). Se poate administra de la vârsta de 6 luni.

~ **Vaccin contra virusului encefalitei transmis de căpușe, inactivat (Encepur adulți® și Encepur copii®** – suspensii injectabile în seringi preumplute). Realizează o imunizare activă față de această formă de encefalită, care aparține grupei de encefalite cu arbovirusuri (= *arthropode borne viruses*). [Reamintim că în aceeași grupă există și encefalita cu virus transmis prin țânțari dar care NU beneficiază de acest vaccin].

~ **Vaccin antirabic inactivat (Verorab®** – flacon cu pulbere liofilizată + solvent și seringă preumplută). *Ind.:* pentru profilaxia rabiei în caz de mușcătură sau lins de către animal bolnav, suspect sau necunoscut.

16.1.4. COMBINAȚII DE VACCINURI BACTERIENE ȘI VIRALE

[Combined bacterial and viral vaccines] [Cod ATC: J 07 C]

Sunt produse pentru imunizare activă față de infecții bacteriene și virale, toate cu indicații profilactice.

~ **Vaccin difteric, poliomielitic și tetanic (Dultavax** – seringă preumplută). Conține anatoxină difterică, anatoxină tetanică și cele 3 tipuri de virus poliomielitic inactivat.

~ **Vaccinul tetravalent (Tetraxim®** – suspensie injectabilă în seringă preumplută) conține antigenele difteric, tetanic, pertussis acelular, poliomielitic trivalent inactivat și asigură protecție față de difterie, tetanos, tuse convulsivă, poliomielită. Se administrează după vârsta de 6 ani, pe cale i.m.

~ **Vaccin pentavalent** având componente din **bacilul difteric, *Haemophilus influenzae*, pertussis, poliomielitic și tetanic (Pentaxim®** – seringă preumplută). *Ind.* pentru imunizarea activă față de difterie (prin anatoxină difterică), infecții invazive produse de *Haemophilus influenzae* tip b (prin polizaharid al acestui germen), pertussis (= tuse convulsivă, prin antigen pertussis acelular), poliomielită (prin virus poliomielitic inactivat, toate trei tipurile) și tetanos (prin anatoxină tetanică), Se administrează injectabil de la vârsta de 6 săptămâni.

~ **Vaccin hexavalent (Infanrix Hexa** – flacon monodoză, seringă preumplută). Aceleași componente ca vaccinul pentavalent plus antigen de suprafață al virusului hepatitic B.

NOTĂ. Dintre numeroasele forme comerciale de vaccinuri care circulă sub diferite denumiri, am ales din fiecare grupă numai 1-2 exemple.

16.1.5. DIVERSE ALTE PRODUSE PENTRU VACCINĂRI

[Other vaccines] [Cod ATC: J 07 XN]

~ **Bronho-Vaxom®** în două variante: capsule ptr.adulți și capsule ptr.copii. Conține liofilizat din 9 specii bacteriene cu tropism pentru aparatul respirator. *Ind.:* profilaxia infecțiilor respiratorii și ORL.

~ **Uro-Vaxom®** (capsule). Conține extract de *Escherichia coli* (germenele cel mai frecvent incriminat în etiologia ITU). *Ind.:* infecții recidivante sau cronice ale căilor urinare.

16.2. IMUNOGLOBULINE UMANE *[Human immunoglobulins]* [Cod ATC: J 06 B]

Au înlocuit în cea mai mare parte serurile heteroloage hiperimune preparate pe animale, care se foloseau cândva. Prin aportul de anticorpi la o concentrație ridicată, asigură o imunitate pasivă specifică ce se instalează rapid dar este de scurtă durată. Față de vechile seruri prezintă avantajul administrării unor volume mult mai mici și exclud riscul bolii serului, nemai existând proteinele străine din serurile provenite de la animale.

16.2.1. IMUNOGLOBULINE UMANE NORMALE *[Human normal immunoglobulins]* [Cod ATC: J 06 BA]

~ **Imunoglobulină umană normală pentru administrare extravasculară (Gammanorm** – flac. cu sol. inj. s..c. sau i.m.). Conține 95 % IgG. *Ind.*: terapie de substituție în imunodeficiența primară (agamaglobulinemie congenitală), hipogamaglobulinemia secundară severă cu infecții recurente.

~ **Imunoglobulină umană normală pentru administrare intravasculară (Flebogammadif®** – flacoane cu sol. perfuzabilă i.v.). *Ind.*: aceleași ca mai sus plus copii cu SIDA congenitală și cu infecții repetate.

16.2.2. IMUNOGLOBULINE UMANE SPECIFICE *[Human specific immunoglobulins]* [Cod ATC: J 06 BB]

~ **Imunoglobulină umană specifică anti-D (Rhesonativ®** – fiole cu sol. inj. i.m.).Conține anticorpi specifici anti-D (= anti-Rh) împotriva factorului Rh de pe unele eritrocite. Profilaxia imunizării anti-Rh la femeile Rh negative se poate face în săptămânile 28-30 de sarcină, în cursul primelor 72 de ore după nașere, după avort spontan sau indus, după o transfuzie (eronată!) cu sânge Rh pozitiv (accident iatrogen).

~ **Imunoglobulină specifică antitetanică (Tetanea** – seringă preumplută). *Ind.*: profilaxia specifică antitetanică în caz de plăgi potențial tetanigene, asociată cu toaleta chirurgicală minuțioasă a plăgii, cu antibiotice și cu vaccin tetanic (***ATENȚIE***, vaccinul tetanic va fi efectuat cu altă seringă și în altă regiune a corpului deoarece nu trebuie să se întâlnească antigenul din vaccin cu anticorpii din imunoglobuline: s-ar neutraliza reciproc imediat!).

~ **Imunoglobulină specifică antihepatită B (Ivhebex®** – pulbere + solvent ptr. sol.perfuzabilă). *Ind.*: prevenirea recidivei de hepatită tip B după transplant hepatic la bolnavii purtători de AgHBs.

~ **Imunoglobulină specifică antirabică (Favirab** – flacon cu sol. inj. i.m.). *Ind.*: profilaxia rabiei la persoane mușcate sau linse de animale bolnve, suspecte sau necunoscute.

~ **Palivizumab (Synagis®** – flac. cu pulbere + solvent ptr. sol.injectabilă). Conține anticorp monoclonal umanizat IgG cu afinitate pentru proteina de fuziune a virusului sincițial respirator (VSR). *Ind.*: profilaxia infecțiilor pulmonare cu VSR.

16.3. SERURI HETEROLOAGE HIPERIMUNE *[Hyperimmune heterologous serum]*

[Cod ATC: J 06 AA]

Serurile hiperimune se prepară pe animale, în general pe cai imunizați activ prin inoculări repetate cu un anumit germen sau o anumită toxină inactivată. Serul acestor animale este astfel îmbogățit cu anticorpii specifici corespunzători și administrarea lui la om conferă o imunizare pasivă (= cu anticorpi gata preparați) care devine imediat eficientă dar este de scurtă durată. Principalele inconveniente sunt cantitățile uneori mari care trebuie administrate și riscul de boala serului (care apare la 7-14 zile de la utiizarea serului hiperimun) sau chiar de șoc anafilactic (cu simptomatologie intensă, „dramatică" instalată la scurt timp de la introducerea serului). În ultimii ani, producerea și utilizarea serurilor hiperimune realizate pe animale s-a redus considerabil, ele fiind din ce în ce mai mult înocuite cu imunoglobuline umane specifice. De notat că, în cazul tratamentului concomitent cu un ser și cu un vaccin, fiecare din acestea va fi introdus cu seringă separate și într-o zonă diferită a corpului, pentru a evita întâlnirea dintre antigen (conținut în vaccin) și anticorpii corespunzători (conținuți în serul hiperimun) care ar duce la neutralizarea lor.

~ **Ser antiviperinic (Snake Venom Antiserum Bulbio** – fiole inj.) *ind.* în mușcătura de viperă.

~ **Ser antibotulinic (Botulinum Antitoxin Abe** – flac. inj.) *ind.*în intoxicația botulinică

17. IMUNOMODULATOARE
[Immunomodulators]

DEFINIȚII & EXPLICAȚII

Citokine = molecule de natură proteică, emise de unele categorii de limfocite și monocite, care transmit informații între celulele sistemului imun (au rol de semnal). Citokinele intervin în mecanismele inflamației, în apărarea contra agenților infecțioși, în apărarea antitumorală și în șocul septic. Dintre citokine fac parte: interleukinele (ex.: IL-6), interferonii, factorii de necroză tumorală (TNF), factorii de stimulare a hematopoiezei (eritropoietina = EPO), unii factori de creștere (*granulocyte macrophage – colony stimulating factor = GM-CSF*), unii factori supresori. De notat că citokinele NU se găsesc stocate dinainte în celulele producătoare, ci ele sunt secretate și eliberate pe loc, ca răspuns la un stimul. (ex.: prezența unui agent infecțios) și sunt dirijate rapid către celulele-țintă pe care le abordează prin fixarea pe receptorii de la suprafața acestor celule.

Limfokine = factori solubili (citokine), eliberați de limfocite în timpul unui nou contact cu antigenul la care au fost sensibilizate și care declanșează reacția de imunitate mediată celular. Există două categorii de limfokine:
- limfokine nespecifice unui antigen anume: factorul de permeabilitate, factorul inhibitor al migrării leucocitelor, factorul mitogen, limfotoxina, factorul de transformare limfocitară, factorul inhibitor al sintezei de ADN;
- limfokine specifice unui singur antigen: factorul secretat de celulele T helper, factorul secretat de celulele supresore, factorul de transfer.

Interleukinele 2 și 3 și interferonul sunt tot limfokine.

Factorul de necroză tumorală: TNF (tumor necrosis factor) = citokină proinflamatorie al cărei nume derivă din capacitatea de a distruge celulele tumorale și de a induce necroza hemoragică în tumorile transplantate la animalele de experiență (de fapt sunt mai mulți asemenea factori)

Scleroza multiplă = scleroza în plăci = boală inflamatorie neurologică cu leziuni în substanța alba, unde tecile izolatoare ale neuronilor din creier și din măduva spinării sunt deteriorate prin demielinizare. Această deteriorare

afectează funcționalitatea sistemului nervos, producând tulburări de coordonare, deficite motorii, handicapuri mentale și uneori probleme psihice. Se poate manifesta ca atacuri sporadice, forme cu recăderi sau agravându-se cu trecerea timpului (forme progresive). Între episoade, simptomele pot dispărea complet; totuși, adesea rezultă probleme neurologice permanente, în special în stadii mai avansate ale bolii.

* * *

Imunomodulatoarele sunt medicamente care influențează sau modifică reacțiile imune adică răspunsul organismului prin formarea de anticorpi sau prin alte diferite mecanisme în fața unei agresiuni de tip imunologic (contactul cu antigene). Ele sunt studiate în capitolul de imunofarmacologie și cuprind două clase de substanțe:
a) agenți imunostimulatori (medicamente, microorganisme, diferite produse biologice) care stimulează sau amplifică reacțiile imune;
b) agenți imunosupresori care suprimă sau deprimă reacțiile imune

Indicațiile majore ale terapiei imunomodulatoare sunt: bolile autoimune, imunodeficiențele primare, transplantele de organe, unele forme de cancer, SIDA, unele boli inflamatorii.

17.1. AGENȚI IMUNOSTIMULATORI
[Immunostimulator agents] [Cod ATC: L 03]

17.1.1. INTERFERONII *[Interferons]* [Cod ATC: L 03 AB]

Sunt proteine eliberate de către sistemul imun in cazul apariției agenților patogeni în organism (bacterii, virusuri, paraziți) dar și ca reacție la prezența unor celule tumorale. Interferonii fac parte dintre citokine, molecule care intervin pentru a declanșa răspunsul imun adecvat. Interferonul poartă denumirea aceasta deoarece interferează cu replicarea agentului patogen, în special în perioada de multiplicare a virusurilor. Interferând în această etapă, interferonul activează celulele imunitare macrofage sau celulele T-NK (T-cell Natural-Killer). Clasificare: interferonul se subîmparte în cel puțin 20 de tipuri genetice din care o mare parte au fost identificate la oameni.

Tipuri de interferon livrate de industria farmaceutică:

~ **Interferon alfa natural (Multiferon®** – seringă preumplută). *Ind.*: leucemia cu celule păroase, SIDA, sarcom Kaposi, hepatita cronică cu virus B și virus C la adulți. *R.adv.*: sindrom pseudogripal (febră, frisoane, cefalee, mialgii,

artralgii), vărsături, diaree, depresie, tiroidită cu hipertiroidism. *Ctrind.:* cardiopatii, insuficiență hepatică, insuficiență renală, epilepsie, hepatită autoimună.

~ **Interferon alfa 2a (Roferon-A** –seringă preumplută)

~ **Interferon alfa 2b (Intron –A®** – flacoane cu sol.inj. s.c./ perfuzabilă). *Ind.*: hepatită cronică B și C.

~ **Interferon beta 1a (Avonex®** – flacon cu pulbere + solvent, seringă preumplută ptr. i.m.), **Interferon beta 1b (Betaferon®** –flacon cu pulbere + solvent ptr.sol.inj.) și **Peginterferon beta-2a (Plegridy®** – seringă preumplută). *Ind.ptr. aceste trei tipuri*: tratament ambulator în scleroza multiplă cu recăderi.

~ **Peginterferon alfa-2a (Pegasys®** seringă preumplută) și **Peginterferon alfa 2b (Pegintron®** – pulbere + solvent ptr.sol.injectabilă; stilou injector preumplut). *Ind.:* hepatita cronică cu virus C.

Tabelul 17.1. Clasificarea imunității

Imunitate nespecifică (apărare naturală)		Imunitate specifică (cu memorie imună)	
Imunitate celulară,	Imunitate umorală,	Imunitate celulară,	Imunitate umorală,
asigurată prin fagocitoză și pinocitoză de către: macrofage (histiocite, monocite); granulocite neutrofile; eosinofile	asigurată prin: secreții de lizozim; complement seric; interferon	asigurată prin: plasmocite; limfocite „killer" (citotoxice) (limfocite T)	asigurată prin formarea de anticorpi specifici formați din: imunoglobuline G, M, A, E, secretate de către limfocitele B

17.1.2. FACTORI DE STIMULARE A COLONIILOR CELULARE *[Cell colonies stimulating factors]* [Cod ATC: L 03 AA]

~ **Filgrastim** *(= rHUG-CSF = recombinant human granulocyte colony stimulating factor)*

(Filgrastim Hexal – sol. inj.; seringă preumplută). *Ind.*: profilaxia sau tratamentul neutropeniei produsă de chimioterapia citostatică agresivă din cursul bolilor neoplazice.

17.1.3. DIVERSE IMUNOMODULATOARE ȘI CITOKINE *[Some immunomodulators and cytokines]* [Cod ATC: L 03 AX]

~ **Vaccin BCG (BCG-MEDAC** – pulbere + solvent ptr.uz intravezical). ***ATENȚIE,*** deși are aceeași compoziție, NU este produsul utilizat pentru vaccinarea nou-născuților, ci o formă diferită! *Ind.:* instilații vezicale în cancerul superficial al vezicii urinare.

~ **Tasonermin (Beromun®** – pulbere + solvent ptr. soluție prefuzabilă). Imunostimulant, factor de necroză tumorală alfa-1a (TNF α-1a) produs de *Escherichia coli* prin tehnologia ADN recombinant. *Ind.*: tratamente paliative, sarcom nerezecabil al extremităților, adjuvant în unele intervenții chirurgicale (extirparea unor tumori).

~ **Echinacea** (soluție orală, sirop, comprimate ptr.supt conținând *Echinacea purpurea*). Activează monocitele și macrofagele, crește activitatea fagocitară, eliberarea de citokine și nivelul properdinei. *Ind.:* adjuvant în tratamentul simptomatic al infecțiilor recurente respiratorii și ale tractului urinar.

17.2. AGENȚI IMUNOSUPRESORI *[Immunosuppressor agents]* [Cod ATC: L 04]

Importanța și numărul agenților imunosupresori a crescut odată cu aprofundarea conceptului de boală autoimună și cu extinderea pe plan mondial a transplantelor de organe. În organism au apărut reacții din partea sistemului imun care, pe de o parte, nu-și mai recunoaște structurile și componentele proprii iar pe de altă parte, se opune stabilirii și includerii în" self"-ul său a unui organ de proveniență străină (aici, de fapt, se comportă ca o funcție normală!)

17.2.1. CONCEPTUL DE BOALĂ AUTOIMUNĂ *[Concept of autoimmune disease]*

Anticorpii – produși de limfocitele B – sunt imunoglobuline serice (cel mai frecvent IgG) care au suferit modificări funcționale sub acțiunea unor factori străini de organism, factori aparținând domeniului «non-self» (domeniu străin de structurile moleculare ale corpului și care este identificat ca atare). Acești factori care induc formarea de anticorpi sunt denumiți antigene dar capătă denumirea de alergene, în cazul în care anticorpii formați sub acțiunea lor generează manifestări intense (ex.: astmul bronșic, alergiile alimentare, eczema etc.). Domeniul «non-self» include o gamă uriașă de substanțe: proteine injectabile și proteine alimentare, seruri heteroloage hiperimune preparate pe animale inoculate, unele mucopolizaharide, părți ale plantelor (polen, particule florale), fragmente și toxine bacteriene, veninul de viespe, unele pulberi atmosferice, mucegaiuri, particule din corpul unor acarieni microscopici, preparate pe bază de iod, medicamente.

Anticorpii, în general, îndeplinesc funcția de apărare specifică împotriva unor bacterii, virusuri, toxine, paraziți, procese tumorale.

În condiții încă incomplet elucidate, organismul începe să producă anticorpi împotriva propriilor structuri moleculare, adică împotriva «self»-ului, pe

care nu-l mai recunoaște, ceea ce determină reacții și boli, uneori foarte grave. Acestea se numesc boli autoimune. Citām dintre ele:

În patologia cardiovasculară:
– vasculite autoimune.

În patologia aparatului digestiv
– boala Crohn (ileita terminală)
– rectocolita ulcero-hemoragică (= colita ulcerativă)
– celiachia (intoleranța la gluten)
– hepatita autoimună

În patologia aparatului urinar:
– unele forme de sindrom nefrotic
– boala Berger și sindromul Goodpasture, prin anticorpi anti-membrană bazală glomerulară.

În patologia reumatismală:
– (poli)artrita reumatoidă, prin anticorpi antisinovială articulară
– spondilita anchilozantă
– artrita psoriazică

În patologia sângelui și organelor hematopoietice:
– anemia hemolitică autoimună (A.H.A.I.) prin anticorpi iregulari antieritrocitari
– anemia pernicioasă prin anticorpi anti-factor intrinsec și anticorpi anti-celulă parietală gastrică
– purpura trombocitopenică imunologică.

În patologia endocrină:
– tiroidita autoimună Hashimoto prin anticorpi antitireoglobulină
– tireotoxicoza
– diabetul zaharat insulino-dependent (tip 1) prin anticorpi antiinsulinici și antiinsulari.

În patologia neurologică:
– scleroza multiplă
– miastenia gravis
– granulomatoza Wegener.

În patologia bolilor dermatologice:
– psoriazis.

În patologia țesutului conjunctiv (bolile de colagen):
– dermatomiozita
– polimiozita
– sclerodermia sistemică;
– lupusul eritematos sistemic prin anticorpi antinucleari;
– sindromul antifosfolipidic

În boli cu localizări multiple, sub formă de granuloame epitelioide:
– sarcoidoza Besnier-Boeck-Schaumann

17.2.2. IMUNOSUPRESOARE SELECTIVE *[Selective immunosuppressor agents]*

[Cod ATC: L 04 AA]

Multe dintre acestea au drept indicație profilaxa rejetului de organ transplantat. Organul nou introdus (rinichi, ficat, inimă) poate fi perceput de către sistemul imunitar ca o componentă a domeniului «non-self» și numeroase mecanisme se pun în mișcare pentru a-l trata drept un «intrus» și a-l exclude din corpul unde a fost transplantat (= rejetul de transplant). Un rol important printre aceste mecanisme revine limfocitelor de tip B și T. Acțiunea lor trebuind blocată, imunosupresoarele selective intervin la diverse nivele pentru a o împiedica.

~ **Imunoglobulina antilimfocite umane (Thymoglobuline** – flacon cu pulbere ptr. sol. perfuzabilă). Preparată pe iepure. *Ind.:* profilaxia rejetului după transplant de organ, prin suprimarea activității sistemului imunitar.

~ **Micofenolat mofetil (Cellcept®** – capsule, comprimate filmate, pulbere ptr. sol. orală, pulbere ptr.sol. perfuzabilă). Blochează sinteza nucleozidului guanosină [formată din guanină (bază purinică] + o pentoză (riboza sau deoxiriboza)], împiedicând astfel formarea de ADN, în special în limfocite. *Ind.*: profilaxia rejetului după transplant de organ.

~ **Vedolizumab (Entyvio** – pulbere ptr.sol. perfuzabilă). Este un anticorp monoclonal umanizat cu afinitate pentru limfocitele T helper din teritoriul intestinal. *Ind.:* colita ulcerativă, boala Crohn.

17.2.3. INHIBITORI AI FACTORULUI DE NECROZĂ TUMORALĂ α *[Inhibitors of α-tumoral necrosis factor]*

[Cod ATC: L 04 AB]

Factorul de necroză tumorală (TNF) aparține citokinelor și apare – printre alte boli – în poliartrita reumatoidă, în spondilita anchilozantă și în artrita psoriazică. Obiectivul terapeutic urmărit prin acești inhibitori este stoparea competitivă a legării TNF de receptorii celulari.

TNF-α și TNF-β sunt două proteine care prezintă asemănare la 34% din secvențele de aminoacizi. Ambii mediatori acționează asupra celulelor-țintă prin aceeași receptori și din acest motiv au efecte biologice similare, dar nu identice. TNF-α este produs nu numai de macrofage și de monocite, ci și de limfocite, mastocite, neutrofile, keratinocite, astrocite, microglii, celule musculare netede și unele linii celulare tumorale.

Datorită prezenței receptorilor săi în majoritatea țesuturilor, TNF-α exercită o varietate largă de efecte biologice:
– efecte citolitice și citostatice asupra celulelor tumorale;

– efect chemotactic asupra neutrofilelor;
– crește permeabilitatea la nivelul celulelor endoteliale din regiunea cu inflamație; acestea nu determină numai acumularea de celule imune ci are impact și asupra procesului de coagulare;
– activează diverse procese metabolice din celulele musculare și adipocite pentru a furniza energia necesară reacției inflamatorii[1];
– la nivelul macrofagelor stimulează fagocitoza și producerea de prostaglandină E2;
– intensifică proliferarea limfocitelor T după stimularea cu interleukina 2;
– determină anorexie și febră, acționând ca o substanță pirogenă produsă endogen;
– este responsabil pentru sindromul de caşexie asociat cu procesele maligne și cu majoritatea infestărilor parazitare.

Produse din această grupă:

~ **Etanercept (Enbrel®** – pulbere + solvent ptr.sol. injectabilă; stilou injector preumplut). *Ind.*: poliartrita reumatoidă, spondilita anchilozantă, artrita psoriazică, artrita reumatoidă juvenilă (= artrita juvenilă idiopatică). *Ctrind.:* copii sub 4 ani.

~ **Infliximab (Remicade®** – pulbere ptr. sol. perfuzabilă). Este un anticorp monoclonal uman-murin. Inhibă activitatea funcțională a TNFα. *Ind.:* Boala Crohn (= ileita terminală), (poli)artrita reumatoidă, spondilita anchilozantă.

17.2.4. INHIBITORI AI INTERLEUKINEI *[Interleukine inhibitor factors]* [Cod ATC: L 04 AC]

Interleukinele aparțin marelui grup de citokine, molecule care modulează și dirijează activitatea diferitelor altor celule („mesageri celulari"). Ele NU sunt stocate în celulele producătoare, ci sunt secretate și eliberate pe loc, ca răspuns la apariția unui stimul (ex.: un agent infecțios). Interleukinele ajung la celula-țintă și se fixează la suprafața ei pe un receptor molecular. Interleukinele stimulează răpunsurile imune, inclusiv procesul inflamator. Inhibitorii interleukinelor blochează receptorii celulari specifici și implicit acțiunea proinflamatorie a interleukinelor. Spre exemplu, interleukina 6 (IL-6) este o citokină cu proprietăți bine definite atât proinflamatorii cât și (paradoxal!) antiinflamatorii. Ea are o importantă acțiune de reglare a sistemului imun. Este crescută în stări de boală și în cursul exeerciților fizice.

~ **Basiliximab (Simulect®** – liofilizat + solvent ptr.inj. sau perfuzie i.v.). Anticorp monoclonal murin / uman, acționând ca imunosupresor prin legarea specifică de un receptor situat pe suprafața limfocitelor T. *Ind.:* Profilaxia rejetului de organ în transplantul renal alogen.

~ **Anakinra (Kineret®** – flacon cu sol. inj.; seringă preumplută). Antagonist al receptorilor interleukinei –1. Este un modificator al răspunsului biologic. *Ind.:* (poli)artrita reumatoidă.

~**Tocilizumab (Roactemra®** – conc. ptr. sol. perfuzabilă). Inhibă semnalele mediate de receptorii membranari ai interleukinei-6, care este o citokină proinflamatoare. *Ind.:* (poli)artrita reumatoidă.

17.2.5. INHIBITORI AI CALCINEURINEI *[Calcineurine inhibitors]* [Cod ATC: L 04 AD]

Calcineurina este o fosfatază cu structură proteică, dependentă de calciu și care stimulează creșterea și diferențierea limfocitelor T din sistemul imun, prin intermediul interleukinei 2.

~ **Ciclosporina (Sandimmun Neoral®** – sol.orală; capsule moi) inhibă producerea și eliberarea de limfokine. *Ind.*: profilaxia respingerii transplantului de organ și a grefelor de măduvă osoasă hematopoietică, aplazie medulară, sindrom nefrotic corticorezistent, (poli)artrită reumatoidă.

~ **Tacrolimus (Prograf®** – capsule; conc.ptr. sol. perfuzabilă). Macrolid imunosupresor care inhibă formarea de limfocite T citotoxice (acestea acționează pentru respingerea organelor transplantate). În plus blochează producerea de interferon γ și de interleukine 2 și 3. *Ind.*: profilaxia rejetului de organ transplantat.

17.2.6. IMUNOSUPRESOARE CU DIVERSE INDICAȚII TERAPEUTICE *[Other immunosuppressor agents]* [Cod ATC: L 04 AX]

~ **Azatioprină (Imuran®** – comprimate filmate). Ca imunosupresor este *ind.* în miastenia gravis, (poli)artrita reumatoidă, boala Crohn, rectocolita ulcero-hemoragică, adjuvant în profilaxia rejetului de transplant renal. Ca citostatic este utilizat în leucemia cronică limfoidă.

~ **Metotrexat** (comprimate; fiole ptr. i.m., i.v. și i.t; flacoane cu liofilizat ptr. PEV). Unul dintre cele mai puternice și mai utilizate citostatice [→ cap.18. ANTINEOPLAZICE]. Ca imunosupresor este *indicat* în poliartrita reumatoidă. Dozele pentru imunosupresie sunt mult mai mici decât cele pentru efectul citostatic și administrarea lor se face numai de două ori pe săptămână, per os sau i.m.

18. ANTINEOPLAZICE (MEDICAMENTE ANTICANCEROASE) *[Antineoplastic agents]*

DEFINIȚII & EXPLICAȚII

ADN = acid de(s)oxiribonucleic = acid nucleic format dintr-o macromoleculă bicatenară [două lanțuri helicoidale gigante antiparalele (cu polaritate opusă) de nucleotide], având forma comparabilă cu o scară în spirală. Barele lungi și răsucite ale acestei scări sunt formate din schelete de de(s)oxiriboză + acid fosforic iar numeroasele trepte sunt alcătuite din perechi de baze purinice și pirimidinice unite prin legături de hidrogen.

Alopecie = căderea părului pe o zonă mai întinsă. Poate fi definitivă sau – în cazul citostaticelor – reversibilă după terminarea curelor.

Anticorpi monoclonali = proteine având calitatea de a reacționa în mod specific cu antigenele care le-au declanșat apariția și care provin dintr-o singură clonă (populație celulară) de limfocite B. Sunt utilizați în diferite teste imunologice (testul ELISA, teste de imunofluorescență, teste radioimune) dar și în terapeutică, pentru neutralizarea antigenelor inductoare.

ARN = acid ribonucleic = acid nucleic cu structură monocatenară, cu multiple funcții în transmiterea caracterelor ereditare. Se deosebește de ADN prin faptul că pentoza din moleculă este riboza [în loc de de(s)oxiriboză] iar baza pirimidinică este uracilul (în loc de timină).

Cobalt (Co) = element metalic al cărui izotop radioactiv (^{60}Co) este folosit în terapia de iradiere a tumorilor maligne.

Clonă = 1) Descendent genetic identic al unui singur organism, realizat prin reproducere asexuată naturală sau artificială. 2) Cultură de celule provenind de la o singură celulă. 3) Sau grup de gene reproduse prin tehnologia de ADN recombinant.

Depresie medulară = mielodepresie = scăderea până la dispariție a producerii de celule sanguine în măduva hematopoietică (situată în oasele late, oasele scurte și epifizele oaselor lungi). Se caracterizează prin leucopenie cu

neutropenie, trombocitopenie și anemie, oricare din acestea putând lua forme extrem de severe.

Grefă = implantarea la o persoană a unui fragment de țesut viu sau a unui organ funcțional, prelevat de la ea însăși sau de la un alt individ cu care este compatibilă. E sinonim cu transplant.

LAL = leucemie acută limfoblastică = boală de sânge produsă prin proliferarea malignă a celulelor limfocitare tinere atipice, acestea apărând în număr mare în măduva osoasă hematopoietică și în sângele periferic.

LAM = leucemie acută mieloblastică = boală hematologică produsă prin proliferarea malignă a celulelor tinere din seria mieloidă, acestea apărând în număr mare în măduva hematopoietică și în sânge. Există 7 forme citologice de LAM.

LES = lupus eritematos sistemic (diseminat) = boală de colagen cu substrat imunologic, în care există manifestări din partea a numeroase structuri și organe: erupții cutanate, artropatii, adenopatii, nefropatii, manifestări cardiace, febră. În sânge se constată anticorpi față de diferite celule și componente ale acestora.

LGC = leucemie granulocitară cronică = boală hematologică malignă în care există o proliferare masivă a celulelor polimorfonucleare neutrofile (granulocite neutrofile), cu creșterea impresionantă a numărului lor în sânge.

LMH = limfom malign hodgkinian = proliferare malignă a sistemului limfatic, caracterizată clinic prin adenopatii tumorale și histopatologic prin celule Reed-Sternberg constatate prin biopsie ganglionară.

LMNH = limfom malign nehodgkinian = proliferare malignă a sistemului limfatic cu afectarea mai multor ganglioni și structuri limfatice, însoțită de invadarea și a altor structuri și organe (oase, ficat, intestin, măduva hematopoietică, sistem nervos etc.). Histopatologic se constată că pot fi implicate diferite tipuri de celule.

Mitoză = diviziune cariokinetică = diviziune celulară în mai multe faze, incluzând, la un anumit timp, participarea cromozomilor.

Mycosis fungoides = formă cutanată a limfomului malign nehodgkinian cu celule T, prezentând o erupție polimorfă, uneori cu ulcerații ale pielii. Evoluție fatală.

Nucleotide = molecule organice formate din unirea unui nucleozid cu acidul fosforic (cu o singură moleculă de acid fosforic = nucleotid monofosfat; cu două molecule = nucleotid difosfat; cu trei molecule = nucleotid trifosfat). Poartă denumirea derivată după nucleozidul din compoziție: adenilat, guanilat, citidilat, uridilat. Nucleotidele sunt moleculele care – asociindu-se în număr foarte mare, alături de alte substanțe – stau la baza structurii acizilor nucleici.

Nucleozide = molecule organice formate dintr-o bază purinică (adenină sau guanină) plus de(s)oxiriboză (care este o pentoză = monozaharid cu 5 atomi de carbon); sau dintr-o bază pirimidinică (citozină, uracil, timină) plus de(s)oxiriboză. Nucleozidele poartă denumirea derivată după baza din compoziție: adenosină, guanosină, citidină, uridină. Prin unirea cu o moleculă de acid fosforic, din nucleozide se formează nucleotidele.

Topoizomeraza = enzimă care participă la mobilizarea și replicarea ADN în cursul diviziunii celulare.

Transplant = → grefă.

* * *

18.1. CITOSTATICE (SUBSTANȚE CITOTOXICE) *[Cytostatic agents]* [Cod ATC: L 01]

§ MECANISMELE DE ACȚIUNE ALE CITOSTATICELOR *[Cytostatic action ways]*

Unele citostatice intervin asupra celulelor canceroase în diferite faze ale ciclului de viață celular, fiind desemnate ca dependente de ciclu. Fazele ciclului celular sunt notate, în ordinea lor succesivă, prin simbolurile **G_1, S, G_2** și **M**. [→ Fig. 18.1].

G_1 [de la *growth* = creștere (lb.engleză)]: este o fază de creștere și de activitate metabolică în care nu are loc nici o replicare a ADN. În această fază acționează ca antineoplazice cele două enzime care descompun asparagina (un aminoacid vital pentru celula malignă): asparaginaza și erwinaza.

S [de la *synthesis* = sinteză (engl.)]: este faza în care se desfășoară sinteza macromoleculelor proteice din celulă, inclusiv sinteza ADN. Aici intervin ca agenți terapeutici antimetaboliții (analogii), care acționează pe baza asemănării cu unele substanțe participante la sinteza nucleoproteinelor din celula canceroasă. Substituindu-se acestor substanțe, antimetaboliții distrug celula malignă. Din categoria lor fac parte:

~ analogi ai acidului folic: metotrexat (Antifolan®);

~ analogi ai bazelor purinice (care sunt adenina și guanina): 6-mercaptopurină (Purinethol®); 6-tioguanină (Lanvis®); fludarabină (Fludara®);

~ analogi ai bazelor pirimidinice (care sunt citozina, uracilul și timina): citozin-arabinozid (Cytarabine, Cytosar®); 5-fluorouracil.

Trebuie însă menționat că analogii pot pătrunde și în celulele sănătoase (în special în cele din măduva osoasă hematopoietică), exercitându-și și asupra lor

efectele destructive. Pot produce – spre exemplu – depresie medulară cu scăderea dramatică a celulelor din sânge (a leucocitelor → leucopenie; a trombocitelor → trombocitopenie, a eritrocitelor → anemie severă)

G_2: a doua fază de creștere, dar și de repaus în activitatea intrinsecă a celulei. În această fază acționează ca agent antineoplazic, bleomicina.

M [de la *mitosis* (engl.)]: faza în care se produce mitoza (diviziunea celulară) în cele 4 stadii (profaza, metafaza, anafaza și telofaza). Aici intervin ca tratament prin blocare alcaloizii din *Vinca rosea* (vincristina, vinblastina și derivatul ei semisintetic, vinorelbina).

Toate aceste citostatice care acționează în câte o fază a ciclului celular sunt „dependente de ciclu".

Alte citostatice sunt „independente de ciclu", acționând prin mecanisme diferite. Astfel, agenții alchilanți (ciclofosfamidă, clorambucil, busulfan, procarbazină etc.) distrug celulele maligne prin introducerea unui radical alchil ($-C_nH_{2n+1}$) în moleculele de proteine și nucleo-proteine ale celulei canceroase.

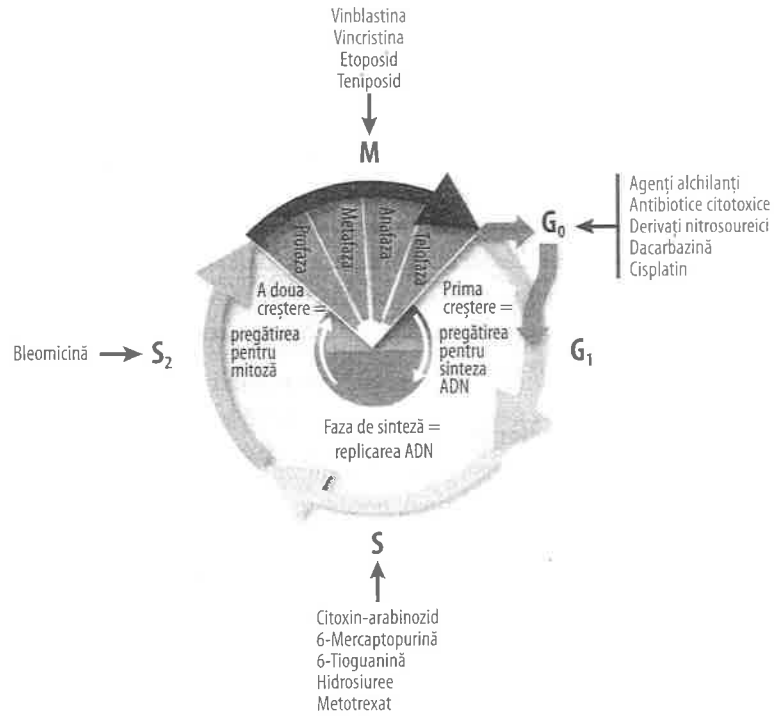


Fig. 18.1. Citostaticele active în cele 4 faze ale ciclului celular

18.1.1. ANTIMETABOLIȚI (ANALOGI) *[Antimetabolite agents (analogues)]* [Cod ATC: L 01 B]

Aceștia acționează pe baza unor structuri chimice asemănătoare cu substanțe din celule, substituindu-se fie unor componente vitale pentru celula malignă (cum ar fi acidul folic, necesar sintezei de acizi nucleici), fie unor molecule de baze purinice sau baze pirimidinice din care se formează ADN-ul celular. [→ Fig. 18.2]. Se includ aici:

18.1.1.1. Analogi ai acidului folic

Substituindu-se acidului folic, aceste substanțe împiedică sinteza unor nucleotide, blocând deci și sinteza ADN din celula canceroasă. Din această grupă fac parte:

~ **Metotrexat** (**Antifolan**®).Unul dintre puținele citostatice care se pot administra pe toate căile: per os, i.m., i.v., în PEV [ca supradoză *(high dosis)*] și i.t. *Ind.:* LAL, meningoză leucemică (administrare i.t.), LMNH, cancere epidermoide ale capului și gâtului, cancer pulmonar cu celule scuamoase și celule mici, cancer gastric, cancer testicular, osteosarcom, coriocarcinom gestațional. În plus, este utilizat și ca imunosupresor în boli cu mecanism imun (poliartrita reumatoidă, LES, psoriazis). În cazul dozelor foarte mari, se asociază obligatoriu, ca medicament de protecție, folinat de calciu (Leucovorin®). *Farmacotoxicologie.* Importante *reacții adverse*: depresie medulară cu leucopenie severă, trombocitopenie și anemie; grețuri, vărsături, ulcerații gastrointestinale cu sângerări; mucosită bucală cu afte și ulcerații; efecte hepatotoxice până la apariție de subicter; afectare renală cu creșterea azotemiei; dismenoree, sterilitate; alopecie, erupții cutanate; în unele cazuri de administrare i.t. cefalee, hemipareză, convulsii.

18.1.1.2. Analogi ai bazelor purinice

Având o structură asemănătoare hipoxantinei, acționează substituindu-se bazelor purinice (adenina și guanina), necesare celulei maligne pentru formarea de nucleotide din care să sintetizeze acizii nucleici. Impiedică astfel formarea acestora. [→ Fig. 18.2]. Cuprind:

~ **6-mercaptopurină** (**Purinethol**®). Administrare orală. *Ind.:* LAL; LAM; LCG. *Reacții adverse:* depresie medulară cu leucopenie și tombocitopenie; efecte toxice asupra ficatului; grețuri, vărsături.

~ **6-tioguanină** (**Lanvis**®). Administrare orală. Aceleași *indicații* și aceleași *reacții adverse* ca purinetolul.

18.1.1.3. Analogi ai bazelor pirimidinice

Având o structură asemănătoare unor baze pirimidinice, acționează substituindu-se acestora și astfel celula canceroasă nu mai își poate sintetiza nucleotidele din care urmează să se formeze acizii nucleici.

~ **Citozin-arabinozid (Cytarabină; Cytosar**®; **Alexan**®). Având structură asemănătoare citidinei (care este nucleozid pirimidinic), împiedică sinteza ADN în celula malignă. Administrare i.v., s.c. și i.t. (intrarahidian) (***ATENȚIE***, introducere i.t. *numai după dizolvare în ser fiziologic și NU în fiola cu solvent din ambalaj)*; este unul din puținele medicamente permise pe această cale!). *Ind.:* LAL, LAM, LGC în faza blastică, LMNH. *Farmacotoxicologie. Reacții adverse:* depresie medulară cu leucopenie, trombocitopenie (severe!) anemie; grețuri, vărsături, diaree; mucosită bucală; un sindrom specific constând din febră + erupție cutanată + dureri musculare, osoase și toracice + conjunctivită.

~ **5- fluorouracil (Fluorosindan**®). Fiind analog al uracilului (bază pirimidinică esențială pentru sinteza ARN în celula malignă), se substituie acestuia în nucleotidul corespunzător, blocându-l. Administrare i.v. *Farmacoterapie:* este *indicat* în cancer gastric, de colon, rectal, pancreatic, mamar, cerebral, hepatic, pulmonar, al vezicii urinare; cancere ale pielii. *Farmacotoxicologie.* Poate produce – *ca reacții adverse* – depresie medulară cu leucopenie, trombocitopenie, anemie; grețuri, vărsături, diaree; mucosită bucală; alopecie, diverse erupții cutanate.

18.1.2. AGENȚI ALCHILANȚI *[Alkilating agents]* [Cod ATC: L 01 A]

Aceste substanțe au capacitatea de a introduce un radical alchil (- C_nH_{2n+1}) în moleculele organice ale proteinelor sau nucleoproteinelor din celula canceroasă, în deosebi în macromolecula de ADN. Se realizează astfel depurinarea moleculei și mitoza (diviziunea celulară) este blocată. Pe de altă parte însă, asemenea substanțe pot avea și reacții adverse de falsă codare, prin introducerea unei alte baze pirimidinice în locul celei normale, rezultând efecte mutagene (periculoase la femeia gravidă pentru făt, la acesta putând apărea malformații severe!). Grupa alchilanților include:

18.1.2.1. Derivați de azot-mustar

~ **Ciclofosfamidă** (**Endoxan**® – drajeuri; flac. cu pulbere ptr.soluție inj. sau PEV). Agent alchilant, derivat de azotiperită, folosit ca antineoplazic și ca imunosupresor. Administrare orală, i.v. sau în PEV. *Farmacoterapie:* este *indicat* în cancer de sân, ovarian, uterin; carcinom testicular; carcinom pulmonar cu celule mici; sarcom Ewing; neuroblastom; retinoblastoma; LAL, LMH, LMNH, limfom Burkitt; mielom multiplu. Este folosită si ca imunosupresor

în boli autoimune: artrita reumatoidă, LES, granulomatoza Wegener, sclerodermie, transplant de organe; sindrom nefrotic la copii. *Farmacotoxicologie, reacții adverse*: produce mielodepresie importantă cu leucopenie marcată; poate apărea o cistită hemoragică severă, motiv pentru care este obligatorie asocierea în schema de tratament cu o substanță protectoare – uromitexan (Mesna®); mai pot surveni grețuri, vărsături, amețeli, somnolență, psihoză depresivă. În rare cazuri, ciclofosfamida poate declanșa fenomene de mutageneză și carcinogeneză, urmate de neoplasme secundare.

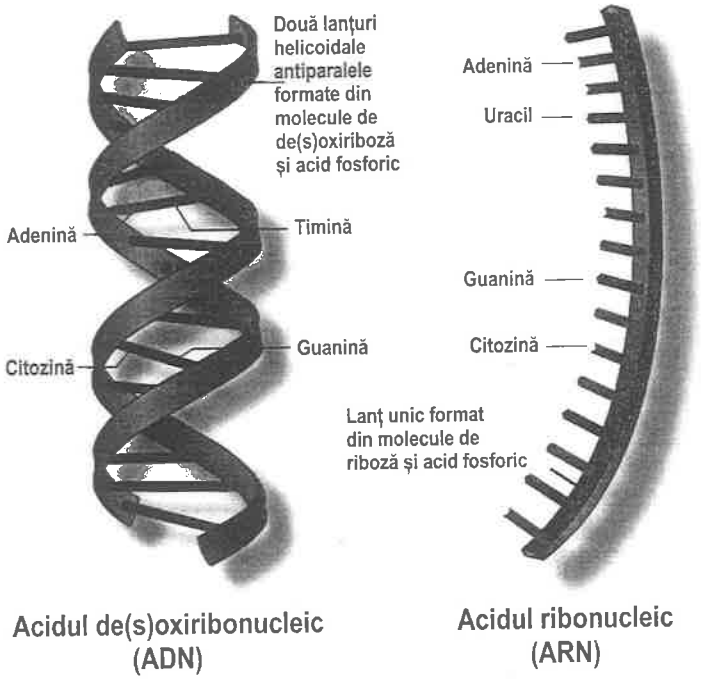


Fig. 18.2. Acizii nucleici: un fragment din molecula gigantă de acid deoxiribonucleic (ADN) privit comparativ cu un fragment din molecula gigantă de acid ribonucleic (ARN). La ADN se observă structura bicatenară, care sugerează o scară în spirală, cu barele lungi reprezentate prin cele două lanțuri helicoidale gigante, formate din numeroase grupe de deoxiriboză unite cu molecule de acid fosforic. Lanțurile helicoidale sunt legate între ele prin perechi de baze (una purinică + una pirimidinică), constituind treptele acestei scări și care sunt combinate în toate variantele posibile. Cele două lanțuri sunt antiparalele, având polaritate opusă. Structura moleculei de ARN, monocatenară, este mult mai simplă, după cum reiese și din figură.

Tabelul 18.1. Clasificarea medicamentelor antineoplazice

Clasa	Grupa	D.C.I.	Denumiri comerciale
Antimetaboliți (analogi)	Analogi ai acidului folic	Metotrexat	Antifolan
	Analogi ai bazelor purinice	6-mercaptopurină (6-MP)	Purinethol*
		6-tioguanină	Lanvis*
		Fludarabină	Fludara*
	Analogi ai bazelor pirimidinice	Citozin-arabinozid	Alexan*; Cytarabin
		5-Fluorouracil (5-FU)	
		Decitabin	Dacogen
Agenți alchilanți	Analogi de azot-mustar	Ciclofosfamidă	Endoxan
		Ifosfamidă	Holoxan
		Clorambucil	Leukeran*
	Alchilsulfonați	Busulfan	Mileran
	Derivați de nitrozouree	Carmustin	BCNU
		Lomustin	Cecenu
	Alți agenți alchilanți	Dacarbazin	
Alcaloizi vegetali	Alcaloizi din Vinca rosea	Vincristina	Sindovin*; Oncovin*
		Vinblastina	
		Vinorelbin	Navelbine*
	Derivați de podofilotoxină	Etoposid	Sintopozid*; Vepesid*
	Taxani	Paclitaxel	Sindaxel*
Antibiotice citotoxice	Antracicline	Doxorubicină	Adriblastină; Sindroxocin
		Epirubicină	Episindan*
		Idarubicină	Zavedos*
		Mitoxantron	Novantron; Onkotron*
	Actinomicine	Dactinomicină	Lyovac cosmegen
	Alte antibiotice citotoxice	Bleomicină	
Enzime ale aminoacizilor celulari	Asparaginaza	Asparaginase	
		Erwinase	
Alte medicamente antineoplazice	Compuși platinați	Cisplatin	Sinplatin*
		Carboplatin	
	Metilhidrazine	Dacarbazină	
	Anticorpi monoclonali	Bevacizumab	Avastin*
		Cetuximab	Erbitux*
		Rituximab	Mabthera*
	Inhibitori de proteinkinază	Imatinib	Glivec; Nibix
		Erlotinib	Tarceva*
		Afatinib	Giotrif
	Antineoplazice cu diferite mecanisme de acțiune	Hidroxicarbamidă	Hydrea*
		Tretinoin	Vesanoid*
		Irinotecan	Irinotesin*

NOTĂ. Tabelul NU cuprinde toate citostaticele în circulație, ci oferă doar exemplele principale.

~ **Ifosfamidă** (**Holoxan**® – flacoane cu pulbere ptr. soluție perfuzabilă). Medicament înrudit cu ciclofosfamida; ambele au un spectru oncostatic larg, fiind utilizate în numeroase malignități. Administrare în PEV. *Farmacoterapie:* este *indicată* în carcinomul bronșic, pancreatic, ovarian, endometrial; cancer mamar; tumori testiculare; sarcoame ale țesuturilor moi; LAL; LMNH. *Farmacotoxicologie:* aceleași *reacții adverse* și precauții ca la ciclofosfamidă.

~ **Clorambucil** (**Leukeran**®). Administrare orală. *Farmacoterapie:* utilizat ca citostatic în afecțiuni maligne (carcinom mamar, ovarian, testicular; coriocarcinom; leucemie cronică limfoidă; LMH, LMNH); administrat ca imunosupresor în unele boli cu mecanism imun: macroglobulinemia Waldenström, sindrom nefrotic non-respondent la tratament. *Farmacotoxicologie. Reacții adverse:* grețuri, vărsături, diaree; mucosită bucală; leucopenie cu neutropenie, trombocitopenie, anemie; fibroză pulmonară; erupții cutanate; tulburări neurologice.

18.1.2.2. Alchilsulfonați

~ **Busulfan** (**Myleran**® – compr.filmate; **Busilvex**® – conc. ptr. sol. perfuzabilă) având toxicitate electivă pentru granulocitopoieză, are *indicație terapeutică* în leucemia granulocitară cronică. Este și component al programului mieloablativ de condiționare pentru transplant.

18.1.2.3. Derivați de nitrosouree

~ **Carmustină** (**Bicnu** – flacon cu pulbere ptr. sol.injectabilă + solvent). Difuziune bună în LCR. *Ind.*: tumori cerebrale primare, limfoame maligne, mielom multiplu, melanom malign diseminat, carcinoame ale tubului digestiv.

~ **Fotemustină** (**Mustophoran**® – flacon cu pubere + solvent ptr. PEV) Acest citostatic traversează bariera hemato-encefalică, având *indicații* în tumori cerebrale primare și în melanomul malign diseminat.

~ **Lomustină** (**Cecenu** – capsule). Difuzează în LCR. *Ind.:* tumori cerebrale primare și metastatice; tumori maligne pulmonare, gastrice, pancreatice, mamare, ovariene, uterine și osoase. *R.adv.:* tulburări digestive; toxicitate hepatică.

18.1.2.4. Triazine

~ **Dacarbazină** (pulbere ptr. sol. inj. i.v. sau PEV). Acționează prin blocarea sintezei acizilor nucleici și a proteinelor din anumite celule canceroase, având drept *indicații:* limfomul malign hodgkinian; melanomul malign, sarcoame ale țesuturilor moi, neoplasme pulmonare și renale. Citostatic foarte emetizant și hepatotoxic.

18.1.3. ALCALOIZI VEGETALI *[Vegetal alkaloids]*

Cuprind:

18.1.3.1. Alcaloizi din Vinca rosea [Cod ATC: L 01 CA]

~**Vincristină** (**Oncovin**®). Acționează fixându-se pe microtubulii din fusul celular, în cursul cariokinezei din celula malignă. Diviziunea celulei este astfel blocată în metafază. Administrare strict i.v. **Atenție**, scurgerea paravenoasă a substanței produce necroză locală importantă! Este cu desăvârșire interzisă administrarea i.t. (efect letal!). *Reacții adverse:* depresie medulară cu leucopenie; neuropatie periferică; constipație; alopecie reversibilă.

~ **Vinorelbin**, derivat semisintetic al vinblastinei (alcaloid cu origine tot din *Vinca rosea*). Administrare i.v. *Ind.:* carcinom pulmonar fără celule mici, cancer mamar metastatic.

18.1.3.2. Derivați de podofilotoxină [Cod ATC: L 01 CB]

~ **Etopozid** (**Sintopozid**®; **Vepesid**®), derivat semisintetic de podofilotoxină (citotoxic de origine vegetală). Acționează ca agent toxic asupra fusului celular în cursul mitozei, inhibând intrarea în profază a celulelor tumorale. Acționează și asupra topoizomerazei II și – în plus – împiedică sinteza ADN. Administrare în PEV. *Ind.*: carcinom pulmonar cu celule mici, neoplasm mamar, tumori testiculare, coriocarcinom placentar, sarcom Kaposi (care apare asociat cu SIDA), LAL, LMNH. *Farmacotoxicologie*: poate produce depresie medulară cu trombocitopenie, grețuri și vărsături, alopecie reversibilă.

NOTĂ. Produsul **Teniposid** (**Vumon**®), agent antineoplazic și imunomodulator, NU mai apare în nomenclatorul românesc de medicamente pe anul 2016.

18.1.3.3. Taxani [Cod ATC: L 01 CD]

~ **Paclitaxel** (**Sindaxel**® – flacon cu conc.ptr. sol.perfuzabilă). Produs de semisinteză, inițial extras din *Taxus braevifolia*. În cursul diviziunii celulare cariokinetice stabilizează microtubulii într-o formă nefuncțională. *Ind.:* carcinom metastatic ovarian și mamar.

18.1.4. ANTIBIOTICE CU ACȚIUNE CITOTOXICĂ *[Antibiotic agents with cytotoxic properties]* [Cod ATC: L 01 D]

Acționează prin blocarea sintezei de ADN și producerea de aberații cromozomiale în celula canceroasă. Cuprind următoarele grupe:

18.1.4.1. Antracicline:

~ **Doxorubicină** (**Adriblastin**®). Inhibitor al acizilor nucleici. Administrare i.v. dar și local intravezical, în cancerul superficial de vezică urinară. *Ind.:*

carcinom mamar, ovarian, gastric, hepatic, bronşic, vezical, prostatic, tiroidian; sarcom osteogenic, sarcom Ewing; nefroblastom, neuroblastom; LAL, LAM, LMH, LMNH; mielom multiplu. *Farmacotoxicologie.* Numeroase şi importante *reacţii adverse:* depresie medulară cu leucopenie şi trombocitopenie (severe!); greţuri, vărsături, diaree; hiperuricemie cu nefropatie uratică până la insuficienţă renală; cardiomiopatie toxică cu insuficienţă cardiacă (necesită monitorizarea funcţiei cardiace pe toată durata tratamentului: ECG, echocardiografie); mucosită bucală cu afte şi ulceraţii; alopecie.

~ **Epirubicină (Farmorubicin®).** Acţionează legând molecula de ADN pe care o blochează. Administrare în PEV şi instilaţii vezicale. *Ind.:* aceleaşi cu ale doxorubicinei. *Farmacotoxicologie* asemănătoare cu doxorubicina, fiind însă cardiotoxică în mai puţine cazuri. Monitorizarea cardiacă rămâne totuşi obligatorie şi la curele de citosttatice care conţin epirubicină.

~ **Idarubicină (Zavedos®).** Agent citotoxic şi antimitotic, interferează cu topoisomeraza II (enzimă necesară pentru mobilizarea şi replicarea ADN în diviziunea celulei maligne). Administrare i.v. *Ind.:* LAL, LAM. *Reacţii adverse:* asemănătoare cu ale doxorubicinei, remarcându-se în special toxicitatea ridicată pentru miocard, ceea ce poate duce la insuficienţă cardiacă congestivă letală!

~ **Mitoxantron (Novantron®; Onkotrone®).** Administrare i.v. lent sau în PEV; se poate instila şi intrapleural, în doză mică şi diluat. Determină o colorație albastră-verzuie a urinii. *Ind.:* carcinom mamar, ovarian; carcinom hepatic primitiv; LAL, LAM, LMNH. *Reacţii adverse:* leucopenie severă; trombocitopenie; mucosită bucală; greţuri; vărsături.

18.1.4.2. Alte antibiotice citotoxice:

~ **Bleomicină.** Antibiotic citotoxic cu formulă extrem de complexă, acţionând în faza G_2 a ciclului celular. Administrare i.v. *Ind.* multiple: cancere cutanate, ale cavităţii bucale; carcinom maxilar, tiroidian, laringian, esofagian, pulmonar, uterin; LMH, LMNH. *Farmacotoxicologie. Reacţii adverse:* leucopenie; febră; greţuri, vărsături, diaree; fibroză pulmonară; modificări cutanate de tip sclerodermie; tulburări de micţiune.

~ **Dactinomicină (actinomicină D, Cosmegen®).** Administrare în PEV. Extravazarea unei cantităţi – chiar mici – în cursul PEV produce necroza ţesuturilor din jur. *Ind.:* nefroblastom (tumoră Wilms), rabdomiosarcom, sarcom Ewing; carcinom de testicul, de uter. *Reacţii adverse:* depresie medulară cu anemie, leucopenie, trombocitopenie; greţuri, vărsături, diaree; mucosită bucală cu ulceraţii; hepatită toxică; alopecie; diferite erupţii cutanate; febră.

NOTĂ. Produsul **mitomicină (Mutamycin®)**, cu acţiune în fazele G1 şi S ale ciclului celular, NU mai apare în nomenclatorul românesc de medicamente pe anul 2016.

18.1.5. ENZIME ALE AMINOACIZILOR CELULARI *[Enzymes of cellular aminoacids]* [Cod ATC: L 01 XX]

Prin scindarea unor aminoacizi vitali pentru celula tumorală, aceste enzime împiedică sinteza proteinelor din celulele maligne

~ **(L-) asparaginaza (Asparaginase; Elspar®).** Este o enzimă produsă de bacteria *Escherichia coli* şi are proprietatea de a hidroliza asparagina, un aminocid important pentru sinteza proteinelor din celula malignă. *Ind.:* leucemia acută limfoblastică. *Farmacotoxicologie:* poate declanşa reacţii alergice extrem de intense, punând bolnavul în pericol; poate determina o pancreatită acută însoţită de hiperglicemie; tromboze vasculare; fenomene hemoragice; alterarea probelor funcţionale hepatice. Administrare i.m. sau i.v., dar injectarea dozei stabilite se face numai după testarea intradermică cu o cantitate mică de substanţă, foarte diluată.

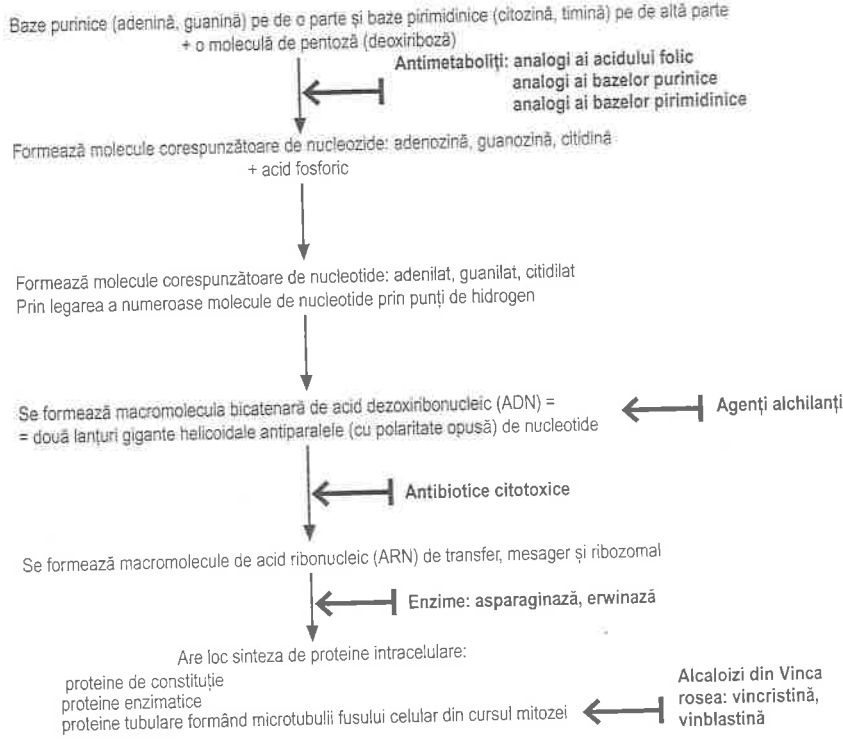


Fig.18.3. Nivelele-ţintă (marcate cu săgeţile negre, groase) ale diferitelor citostatice în cursul formării acizilor nucleici şi al sintezei de proteine intracelulare.

~ **Erwinaza**. Este o asparaginază din *Erwinia chrysantemi*. Mecanism de acțiune asemănător asparaginazei dar este mai puțin alergizantă. Administrare i.m.

NOTĂ. Produsul pegasparaginază (**Onkaspar**®) NU mai apare în nomenclatorul românesc de medicamente pe anul 2016.

18.1.6. COMPUȘI PLATINAȚI *[Platinum compounds]*

[Cod ATC: L 01 XA]

Aceștia interferează cu moleculele de ADN ale celulelor maligne, de care se leagă la fel ca agenții alchilanți, inhibând sinteza de ADN și ARN. Cuprind:

~ **Cisplatin (Sinplatin**®). Acționează ca alchilant bifazic, inhibând selectiv sinteza ADN, mai puțin pe cea a ARN. *Ind.:* cancer de testicul, prostată, ovar, col uterin, endometru, vezică urinară, esofag; osteosarcom, neuroblastom; LMNH. Toxicitate ridicată, având ca *reacții adverse*: depresie medulară cu leucopenie, trombocitopenie, anemie; grețuri, vărsături; tulburări de vedere și de auz; efecte nefrotoxice cu hiperuricemie și scăderea clearance-ului creatininei. Administrare în PEV (după diluare în soluție glucoză 5 %). Înainte și după administrare, pacienții necesită hidratare intensă prin perfuzii endovenoase.

~ **Carboplatin**. Administrare în PEV. *Ind.:* carcinom bronșic, ovarian; tumori ale capului, gâtului, vezicii urinare și testiculelor; neuroblastom. *Reacții adverse:* mielodepresie cu leucopenie și trombocitopenie; grețuri, vărsături; efecte toxice asupra rinichiului cu creșterea azotemiei și scăderea clearance-ului la creatinină; neuropatii periferice; hipoacuzie.

18.1.7. METILHIDRAZINE *[Methylhydrazine agents]*

[Cod ATC: L 01 XB]

~ **Procarbazină (Natulan** – capsule). Acționează în faza S a diviziunii celulare [→ Fig. 18.1]. *Ind.:* limfom malign hodgkinian și non-hodgkinian; cancer pulmonar cu celule mici, tumori cerebrale. *R.adv.:* greață, vărsături, diaree.

18.1.8. ANTICORPI MONOCLONALI *[Monoclonal antibodies]*

[Cod ATC: L 01 XC]

Aceștia acționează legându-se în mod specific de anumite antigene ale celulelor tumorale sau de receptori ai factorilor de creștere a unor țesuturi. Din grupa lor fac parte:

~ **Bevacizumab (Avastin**®). Acționează specific prin legarea de factorul de creștere endotelial vascular și astfel micșorează vascularizarea tumorilor maligne, oprind creșterea lor. Administrare i.v. *Farmacoterapie:* este *indicat*

în cancerul colonic sau rectal metastazat. *Farmacotoxicologie:* are *reacții adverse* periculoase: perforație gastrointestinală; hemoragii; tromboembolii arteriale; HTA; sincopă.

~ **Cetuximab (Erbitux**®). Acționează specific prin blocarea receptorului pentru factorul de creștere epitelială. Administrare în PEV. *Ind.:* cancer colorectal metastazat. *Reacții adverse:* erupții cutanate, hipertrichoză; conjunctivită; dispnee; creșteri ale valorii enzimelor hepatice în plasmă (AST, ALT, FAS).

~ **Rituximab (Mabthera**®). Acționează specific legându-se de un antigen transmembranar situat pe limfocitele tip B. Administrare în PEV. *Farmacoterapie:* este utilizat în tratamentul limfoamelor maligne nehodgkiniene recidivante sau chimiorezistente. *Reacții adverse:* febră, frisoane; vărsături; hipotensiune arterială; bronhospasm; leucopenie, trombocitopenie.

Dat fiind avântul deosebit pe care l-a luat terapia cu anticorpi monoclonali în ultimii ani și extinderea acestei metode în mai multe domenii ale terapeuticii, prezentăm în tabelul 18.2, cu titlu informativ, principalele produse pe bază de anticorpi monoclonali utilizați în tratamente antineoplazice. De notat că anticorpii monoclonali NU se aplică după o schemă unică, ci administrarea lor se face după protocoale terapeutice care țin seama de tipul celular, de stadiul bolii, de succesele sau eșecurile tratamentelor anterioare, de particularitățile bolii la cazul tratat.

18.1.9. INHIBITORI DE PROTEINKINAZĂ *[Proteinkinase inhibitors]*

[Cod ATC: L 01 XE]

~ **Imatinib (Glivec**® – capsule; comprimate filmate). Inhibă proliferarea celulelor leucemice. *Ind.*: leucemie granulocitară cronică cu cromozom Ph (Philadelphia). *R.adv.:* anemie, neutropenie, trombocitopenie.

~ **Erlotinib (Tarceva**® – comprimate filmate). *Ind.:* carcinom pulmonar, alte tipuri în afara celui cu celule mici. *R.adv.*: anorexie, vărsături, diaree.

~ **Afatinib (Giotrif** – comprimate filmate). Acționează asupra unei familii de receptori. *Ind.*: carcinom pulmonar, alte tipuri în afara celui cu celule mici.

18.1.10. CITOSTATICE CU DIFERITE MECANISME DE ACȚIUNE *[Other cytostatic agents]*

~ **Hidroxicarbamidă (Hydrea**® – capsule**).** Agent antineoplazic *ind.* în leucemia cronică mieloidă și în melanomul malign.

~ **Tretinoin (Vesanoid**® – capsule moi) este adjuvant în unele forme de neoplazii (ex.: în leucemia acută mieloblastică tip M3 (promielocitară). NU poate înlocui medicația citostatică.

~ **Irinotecan** (concentrat ptr. sol. perfuzabilă) este un inhibitor enzimatic, *ind.*în cancerul colorectal.

Tabelul 18.2. Principalii anticorpi monoclonali utilizați în terapia anticanceroasă

D.C.I.	Denumiri comerciale și forme de prezentare	Indicați terapeutice
Bevacizumab	Avastin® – conc. ptr.preparat sol. ptr. PEV	Carcinom colorectal
Brentuximab Vedotin	Adcetris® – pulbere ptr. conc. ptr. PEV	LMH după transplant cu celule stem
Catumaxomab	Removab® – conc. ptr. PEV	Ascită malignă în cancerul metastatic
Cetuximab	Erbitux® – sol. ptr.PEV	Cancer colorectal metastatic; cancer cu celule scuamoase la cap și gât
Ipilimumab	Yervoy® – conc. ptr. PEV	Melanom malign avansat
Nivolumab	Opdivo® – conc.ptr.PEV	Melanom malign avansat
Obinutuzumab	Gazyvaro® – conc. ptr. PEV	Leucemie cronică limfoidă
Ofatumumab	Arzerra® – conc. ptr. PEV	Leucemia cronică limfoidă; LMNH cu celule B
Panitumumab	Vectibix® – conc. ptr.PEV	Cancer colorectal metastatic
Pertuzumab	Perjeta® – conc. ptr. PEV	Cancer de sân nerezecabil
Pembrolizumab	Keytruda® – pulbere ptr.conc. ptr. PEV	Melanom malign avansat
Ramucirumab	Cyramza® – conc.ptr. PEV	Neoplasm gastric
Rituximab	Mabthera® – conc.ptr. PEV	LMNH în stadii avansate chimiorezistente
Trastuzumab	Herceptin® – pulb.ptr.conc. ptr. PEV	Neoplasm de sân metastazat
Trastuzumab Emtansin	Kadcyla® – conc. ptr.PEV	Cancer de sân nerezecabil

18.1.11. MĂSURI DE PRECAUȚIE ÎN CURSUL CURELOR DE CHIMIOTERAPIE CITOSTATICĂ *[Caution during cytostatic chemotherapy]*

~ Examen clinic zilnic al bolnavilor tratați cu citostatice, cu inspecția pielii (inclusiv zona perianală) și a mucoasei bucofaringiene.

~ Controlul temperaturii corporale a pacienților cel puțin de două ori pe zi.

~ Hemoleucograma completă cu nr. trombocite înainte de începerea oricărei cure de citostatice, apoi la 1-3 zile interval.

~ Examen sumar de urină înaintea începerii fiecărei cure, apoi o dată la 2-4 săptămâni.

~ Glicemie, uree sanguină, acid uric, creatininemie înaintea începerii fiecărei cure, apoi în funcție de evoluție sau de eventualele tulburări care pot apărea.

~ Probe hepatice: AST, ALT, LDH, GGTP înaintea începerii fiecărei cure. Ulterior se vor repeta în funcție de starea bolnavului.

~ Ionograma plasmatică (Na^+, K^+, Ca^{++}; Cl^-, HCO_3^-), în cazul tratamentului cu anumite citostatice [metotrexat în PEV supradozat *(high dosis)*, cisplatin, carboplatin].

~ Testarea sensibilității în cazul asparaginazei, prin IDR efectuat cu o cantitate mică și diluată de substanță. Se va repeta la fiecare administrare de asparaginază.

~ ECG și echocardiografie la utilizarea antraciclinelor (doxorubicină, epirubicină).

~ După dizolvare, oricare citostatic nu poate fi păstrat decât în limita termenului specificat în prospectul însoțitor.

~ Se va respecta cu strictețe calea de administrare specificată în prospect.

~ Singurele citostatice permise i.t. (intrarahidian) și numai în doze mici sunt metotrexatul (dizolvat în ser fiziologic) și citarabina (= Cytosar). Acesta va fi dizolvat în ser fiziologic și NU în solventul care însoțește flaconul, deoarece solventul conține alcool benzilic!).

~ Toate citostaticele sunt contraindicate în sarcină din cauza potențialului lor mutagen și teratogen. Au factorul de risc X (cel mai grav) [→ cap. 29 EFECTE ALE MEDICAMENTELOR ÎN CURSUL SARCINII ȘI ALĂPTĂRII]. Deoarece citostaticele – ca majoritatea medicamentelor – trec în laptele matern, dacă în perioada alăptării mama trebuie să urmeze un tratament citostatic, va întărca imediat sugarul, trecându-l pe alimentație artificială.

~ În cursul curelor de chimioterapie citostatică sunt contraindicate vaccinurile vii atenuate (medicamentele citotoxice duc la pierderea capacității organismului de a produce anticorpi).

~ Pentru personalul medical care manipulează (dizolvă și injectează) citostatice se recomandă: să poarte mănuși de protecție; să poarte mască facială; să dizolve citostaticele sub o hotă care să absoarbă eventualele particule care se pot degaja în încăpere. Citostaticele au o mare capacitate de alergizare prin particulele invizibile (de nivel molecular) care vin în contact cu pielea sau sunt inhalate.

18.2. TERAPIA ENDOCRINĂ ANTINEOPLAZICĂ *[Antineoplastic endocrine therapy]* [Cod ATC: L 02]

Ideea care stă la baza terapiei endocrine a tumorilor maligne este aceea de suprimare a coordonării endocrine a organului afectat, astfel încât acesta să NU mai poată produce celule noi, în speță fiind vorba de celule maligne. Folosindu-se antagoniști sau blocanți ai receptorilor pentru «alimentarea» endocrină la sediul tumorii primitive, formarea de noi celule neoplazice este împiedicată.

18.2.1. ANALOGI AI HORMONULUI DE ELIBERARE A GONADOTROFINELOR *[Analogues of gonadotropin releasing hormone]*

[Cod ATC: L 02 AE]

~ **Goserelină (Zoladex®** – seringă preumplută pentru implant) suprimă secreția de testosteron. *Ind.:* cancer de prostată; cancer mamar; endometrioză. Implantul se introduce subcutanat în peretele abdominal anterior, din 4 în 4 săptămâni

~ **Triptorelină (Diphereline®** – flacon cu liofilizat + fiolă cu solvent) analog al factorului de elberare [*releasing hormone*] a gondotrofinelor secretat de hipotalamus. Inhibă secreția de gondotrofine, de testosteron și de hormoni ovarieni. *Ind.*: cancer de prostată; endometrioză. Administrare i.m. la 28-75 de zile în funcție de stadiul bolii

18.2.2. ANTIESTROGENI *[Antiestrogens]* [Cod ATC: L 02 BA]

~ **Tamoxifen** (comprimate filmate) *ind.* în cancer de sân și metastazele acestuia.

~ **Toremifen (Fareston®** – comprimate) *ind.* în cancer de sân metastatic hormonosensibil.

18.2.3. ANTIANDROGENI *[Antiandrogens]* [Cod ATC: L 02 BB]

~ **Bicalutamid (Casodex®** – comprimate filmate). Acționează prin blocarea receptorilor androgenici, determinând regresia tumorii prostatice. *Ind.:* cancer de prostată cu sau fără metastaze.

~ **Flutamidă (Flutan®** – comprimate) împiedică legarea derivatului de testosteron (dihidrotestosteron) de receptorii androgeni din prostată. *Ind.:* carcinom prostatic inoperabil, metastazat sau invaziv.

18.2.4. INHIBITORI ENZIMATICI *[Enzymatic inhibitors]*

[Cod ATC: L 02 BG]

~ **Anastrozol** (comprimate filmate) este un inhibitor al estrogen sintetazei. *Ind.*: cancer mamar după menopauză.

~ **Letrozol** (comprimate filmate) este inhibitor al sintezei estrogenilor. *Ind.:* neoplasm de sân hormonodependent apărut în menopauză,

18.3. STRATEGIA TERAPEUTICĂ ÎN NEOPLAZII, ÎN GENERAL *[Treatment guidelines commonly used in cancer]*

Imensa varietate de forme, structuri, localizări, manifestări și complicații ale afecțiunilor neoplazice face imposibilă o sintetizare schematică a tratamentelor în general în acest domeniu. Totuși câteva principii terapeutice pot fi întâlnite în majoritatea bolilor canceroase. Cel mai adesea tratamentul antineoplazic este multimodal, adică include:

– Intervenția chirurgicală, având drept obiectiv extirparea cât mai largă (eventual completă) a tumorii solide maligne; ulterior, eventual și a unor metastaze.

– Cure de chimioterapie agresivă citostatică în mai multe cicluri (conform protocoalelor care sunt concepute pentru fiecare tip de tumoră); eventual unul dintre cicluri este efectuat preoperator, urmărindu-se prin aceasta diminuarea de volum a tumorii și creșterea șanselor pentru o extirpare cât mai completă. Restul ciclurilor de chimioterapie se efectuează după extirpare

Tabelul 18.3. Medicamente indicate în terapia endocrină antineoplazică

Grupa	D.C.I.	Denumiri comerciale
Analogi ai hormonului hipotalamic de eliberare a gonadotropinelor	Goserelină	Zoladex®
	Triptorelină	Diphereline®
Antiestrogeni	Tamoxifen	
	Toremifen	Fareston®
Antiandrogeni	Bicalutamidă	Casodex®
	Flutamidă	Flutan®
Inhibitori enzimatici	Anastrozol	Enzadimex
	Letrozol	Zotrol

Cure de terapie prin iradiere, în prezent – în majoritatea tumorilor canceroase – acordându-se preferință radioterapiei în ședințe repetate în locul iradierii cu izotopi radioactivi tip cobalt 60.

– Terapia cu laser ocupă și ea un loc, deocamdată restrâns la unele tumori maligne (anumite tipuri de cancer bronho-pulmonar)

– Acolo unde este cazul (cancere de sân, de prostată), hormonoterapie antineoplazică.

– Monitorizarea bolnavilor este de foarte lungă durată, controale clinice și unele analize de laborator efectuându-se chiar la persoanele declarate vindecate, existând – în multe dintre aceste afecțiuni maligne – pericolul recidivei.

19. MEDICAȚIA APARATULUI LOCOMOTOR
[Drugs to treat musculo-skeletal disorders]

DEFINIȚII & EXPLICAȚII

AINS = antiinflamatorii nesteroidiene [→ mai jos, în text]

Anticolinesteraze = substanțe care, prin inhibarea colinesterazei, favorizează acțiunea acetilcolinei în exces (sunt deci parasimpatomimetice). Unele anticolinesteraze sunt folosite în scop medical, terapeutic (ex.: neostigmina), altele ca pesticide (ex.: insecto-fungicidele organo-fosforate), iar altele ca substanțe toxice de luptă pentru exterminare (ex.: sarinul, tabunul).

Boala Kawasaki = afecțiune care apare la copii (se presupune că este produsă de parvovirus B 19) și care se manifestă prin febră, erupție cutanată scarlatiniformă asociată cu enantem, congestie conjunctivală, tumefacții palmo-plantare, adenopatii cervicale, leziuni endoteliale vasculare mediate imun, deseori afectare cardiacă. Este posibil decesul prin tromboză arterială.

Burse sinoviale = fomațiuni conjunctive în formă de săculețe, conținând o cantitate mică de lichid, situate la nivelul tendoanelor și joncțiunilor osteotendinoase, mai ales acolo unde expunerea la traumatisme prin presiune este mai mare sau unde tendoanele alunecă pe un plan dur, osos. Aceste burse au astfel rolul unor adevărate amortizoare în cazul unor mișcări violente sau unor contracții musculare intense.

Cartilaje intraarticulare = cartilajele care îmbracă extremitățile osoase dintr-o articulație, având funcția unor adevărate „tampoane" care evită frecarea oaselor între ele.(A NU se confunda cu cartilajele de creștere dintre diafiza și epifizele oaselor lungi!). Degradarea și subțierea cartilajelor intraarticulare determină dureri locale, scăderea mobilității articula și niște trosnituri la mișcări, „cracmente".

Ciclooxigenaza-2 = COX-2 = enzimă care participă la sinteza – din acid arahidonic – a prostaglandinelor și a tromboxanului, favorizând procesele inflamatorii [→ cap.4, § 4.2. AUTACOIZII]. Este inhibată de acidul acetilsalicilic și de numeroase AINS.

Climacterium = menopauză

Colinesteraza = enzimă care se găsește în sinapsele din țesutul nervos și în eritrocite. Prin acțiunea ei de hidroliză a acetilcolinei libere (care este neurotransmițător între unii neuroni precum și la nivelul plăcii terminale motorii din mușchi) ea menține echilibrul în activitatea acestui neurotransmițător. Blocarea colinesterazei prin mijloace farmacologice (anticolinesteraze) poate produce tulburări grave, până la deces.

Curara = otravă vegetală puternică, alcătuită dintr-un amestec de alcaloizi care acționează la nivelul plăcii terminale motorii din mușchi, paralizând musculatura striată. Moartea survine rapid datorită paraliziei mușchilor respiratori.

Entezită = inflamația inserțiilor osoase ale tendoanelor musculare, aponevrozelor sau ligamentelor periarticulare, adeseori de natură traumatică (elongații, rupturi, contuzii). Produce dureri intense la nivelul zonei de inserție musculară la fiecare contracție a mușchilor.

Osteogeneză = formarea de țesut osos.

Osteoliză = resorbția de țesut osos.

Placa terminală motorie = sinapsa colinergică neuromusculară = joncțiunea neuromusculară = formațiune alcătuită din butonii terminali ai axonilor (plecați din neuronii motori) și sarcolema (membrana) unei fibre musculare. La acest nivel influxul nervos provoacă eliberarea neurotransmițătorului (= mediatorul chimic) care este acetilcolina, declanșând contracția musculară.

Purine = baze azotate care intră în constituția acizilor nucleici (ADN și ARN) din nucleul celular, sub formă de derivați (purină + nucelu imidazolic) denumiți baze purinice (acestea sunt adenina și guanina). Structură de baze purinice au derivații xantinei (cofeina, teobromina, teofilina), 6-mercaptopurina (= Purinetol – citostatic analog al bazelor purinice) și unele medicamente antipurinice: alopurinol (= Milurit® – medicament antigutos) și azatioprina (Imuran® – medicament imunosupresor). Ultimul produs al metabolismului purinelor este acidul uric (eliminat prin urină).

RAA = reumatism articular acut = afecțiune produsă de streptococul β-hemolitic *(Streptococcus pyogenes)* care afectează – temporar și fără sechele – articulațiile mari dar în schimb lasă sechele valvulare la inimă (ex.: insuficiență mitrală, stenoză mitrală etc. Se spunea: «reumatismul linge articulațiile și mușcă inima».

Ventilație automată = suport ventilator = procedeu tehnic prin care mișcările respiratorii sunt asigurate de un ventilator automat, acționat electric și la care bolnavul este conectat prin introducerea unei sonde oro- (sau nazo-) traheale. La acest aparat se pot regla: frecvența mișcărilor respiratorii, volumul și presiunea aerului introdus, concentrația oxigenului în caz de amestec etc.

* * *

În alcătuirea **aparatului locomotor** intră:

- sistemul osos aproape în totalitatea lui;
- muşchii striaţi somatici cu anexele lor: fasciile conjunctive, aponevrozele, tendoanele, tecile tendinoase, bursele seroase (sinoviale). O zonă deosebit de vulnerabilă la traumatisme este joncţiunea musculo-tendinoasă, zonă de maximă solicitare într-o contracţie musculară puternică, unde se pot produce elongaţii sau rupturi ale fibrelor musculare. [→ *Entezită* la DEFINIŢII & EXPLICAŢII]
- articulaţiile mobile şi semimobile cu toate componentele lor: capsula articulară, ligamentele peri- şi intraarticulare; membrana sinovială, cartilajele articulare care acoperă epifizele osoase, lichidul sinovial.

La oricare din aceste structuri ale aparatului locomotor se pot produce fenomene inflamatorii de diverse cauze, dar toate caracterizate prin dureri intense şi de durată sau recidivante.

19.1. MEDICATIA ANTIREUMATISMALĂ
[Antirheumatic agents]

Reumatismul în general este definit ca o boală cronică de natură infecţioasă, alergică sau degenerativă a aparatului locomotor, însoţită de dureri persistente sau recidivante la structurile afectate (în special la articulaţii), implicând în unele forme şi aparatul cardiovascular iar în altele compromiţând funcţia motorie prin apariţia unor leziuni invalidante de lungă durată, uneori toată viaţa.

19.1.1. ANTIINFLAMATOARE NESTEROIDIENE (AINS)

[Nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs)] [Cod ATC: M 01 A]

Grupă de medicamente făcând parte din marea clasă de analgezice-antipiretice [→ cap.20, § 20.2] dar la care predomină acţiunea antiinflamatoare şi antireumatică. Clasificarea → Tabelul 19.1. Efectul lor farmacodinamic este cel de inhibare a ciclooxigenazelor (COX-1 şi COX-2), ceea ce realizează:

~ acţiune antiinflamatorie prin diminuarea proceselor inflamatorii cu diferite localizări;

~ acţiune antireumatică, având efect benefic electiv asupra inflamaţiilor de la nivelul ţesutului conjunctiv, căruia îi aparţin şi structurile articulare;

~ acţiune analgezică prin scăderea temporară a durerilor legate de inflamaţie;

Tabelul 19.1. Antiinflamatoare nesteroidiene (AINS)

Grupa	Medicamentul	Indicaţii	Observaţii
AINS neselective			
Derivaţi ai acidului salicilic	Acid acetilsalicilic	RAA; poliartrita reumatoidă; ARJ; spondilita anchilozantă	→ Tabelul 20.2
Derivaţi ai acidului propionic	Ibuprofen (Advil®, Brufen®, Ibalgin, Nurofen®, Paduden®; Larofen) – caps., compr. drajeuri, suspensie orală	Stări febrile; poliartrita reumatoidă, artrita reumatoidă juvenilă (ARJ, artrita juvenilă idiopatică)	Unul dintre cele mai utilizate. *Indicat* în special în dureri de natură reumatică dar şi ca antitermic la toate vârstele
	Naproxen (Reuxen®) comprimate	Aceleaşi indicaţii ca la ibuprofen	Numai la adolescenţi şi adulţi
	Ketoprofen (Ketonal®)	Aceleaşi indicaţii ca la ibuprofen	NU este indicat la copii: efect analgezic redus, *reacţii adverse* intense.
Derivaţi de butilpirazolidine	Fenilbutazonă cremă	NUMAI pentru uz topic, în artropatii ale articulaţiilor mici, tendinite, entorse, luxaţii, contuzii, lombosciatică	
Derivaţi ai acidului acetic şi substanţe înrudite	Indometacin: capsule, supozitoare	Aceleaşi indicaţii ca la ibuprofen	Numai peste vârsta de 14 ani. Risc de hematurie
	Diclofenac (Voltaren®): capsule, comprimate, supozitoare, fiole ptr.i.m.	Aceleaşi indicaţii ca la ibuprofen	Are o bună toleranţă clinică. Există şi Voltaren forte gel ptr. uz extern
	Ketorolac (Ketorol®): comprimate, fiole ptr.i.m.	Tratament de scurtă durată al durerilor reumatismale	Inhibitor al ciclooxigenazei
Oxicami	Piroxicam (Feldene®, Flamexin®, Piroxicam): comprimate, fiole inj.	Poliartrită reumatoidă, spondilită anchilozantă, artroză (reumatism degenerativ)	Administrare într-o priză unică /zi
	Meloxicam (Movalis®) comprimate, supozitoare, fiole inj.	Aceleaşi indicaţii ca la piroxicam	Administrare într- o priză unică /zi
	Tenoxicam (Neo-Endusix®; Tilcotil®) comprimate, pulbere ptr. preparat soluţie injectabilă i.m. şi i.v.	Aceleaşi indicaţii	Administrare într- o priză unică /zi
Fenamaţi	Acid mefenamic (Vidan®) compr. filmate	Diferite dureri reumatice; dismenoree	Numai după vârsta de 12 ani
AINS selective (inhibitoare ale ciclooxigenazei COX-2)			
Coxibe	Celecoxib (capsule)	Poliartrită reumatoidă; artroză	Inhibitor selectiv al COX-2
	Parecoxib (Dynastat®) pulbere ptr.preparat soluţie inj. i.m. profund, i.v.	Tratament pe termen scurt al durerii postoperatorii	De notat efectul analgezic marcat
	Etoricoxib (Arcoxia®) – comprimate filmate	Poliartrită reumatoidă; artroză; artrita gutoasă acută	Prezintă risc cardiovascular deosebit: HTA, edeme, insuficienţă cardiacă

~ acțiune antitermică, deoarece contribuie la scăderea febrei;

~ acțiune antiagregantă plachetară, utilizată împotriva trombozelor arteriale dar expunând la sângerări persoanele care uzează de aceste medicamente în doze mari și timp îndelungat;

~ efect de iritare a mucoasei gastrice, putând duce până la apariția unui ulcer peptic;

~ acțiune tocolitică (de inhibare a contracțiilor uterine).

Aceste acțiuni și efecte sunt diferite ca intensitate de la un antiinflamator la altul și în plus, la unele dintre aceste medicamente se adaugă și alte proprietăți farmacodinamice, după cum se va vedea mai jos.

Ind. AINS: boli reumatismale (poliartrita reumatoidă, reumatismul articular acut, artrita juvenilă idiopatică, spodilita anchilozantă, unele artroze); unele colagenoze; tendinite; tenosinovite; entezite; lombalgii; diverse dureri articulare și musculare; migrene; angine; otite; tromboflebite; hemoroizi. Prezentăm antiinflamatoarele nesteroidiene utilizate în mod curent:

19.1.1.1. Antiinflamatoare nesteroidiene neselective de uz sistemic

~ **Acid acetilsalicilic** (**aspirina**) este cel mai răspândit și mai cunoscut AINS. Are acțiune antiinflamatoare, antireumatică, analgezică, antipiretică și de antiagregant plachetar. Se prezintă sub formă de comprimate. Utilizări multiple: în reumatologie pentru tratamentul reumatismului articular acut, al poliartritei reumatoide, al manifestărilor inflamatorii articulare (artrite, artralgii) sau musculare (miozite, tendinite, entezite) în diferite boli; în cardiologie pentru profilaxia trombozelor coronariene și a infarctului miocardic; în infecții respiratorii sezoniere febrile; în tromboze arteriale; în unele sindroame de hipercoagulabilitate; în boala Kawasaki. Dozele sunt diferite în funcție de afecțiunea tratată sau de scopul profilactic. Fiind un medicament iritant pentru mucoasa gastrică se găsește și sub forma de comprimate gastrorezistente mai ales la produsele destinate pentru profilaxia trombozelor (**Aspenter, Aspirin cardio** care au o prezentare și o posologie diferită). Acidul acetilsalicilic intră în compoziția comprimatelor **Antinevralgic forte** (acid acetilsalicilic + paracetamol + cofeină) și **Antinevralgic P** (într-o asociație asemănătoare), ambele *indicate* ca tratament simptomatic în dureri cu diverse localizări (lombalgii, nevralgii intercostale, nevralgie de trigemen, dureri dentare, otalgii etc. și în viroze care dau stări gripale) precum și în compoziția altor formule industriale cu acțiune similară, în asociație cu alte medicamente sub formă de comprimate (unele efervescente): **Algopirin**; **Aspirin plus C®**; **Fasconal** etc.

Farmacotoxicologie. Acidul acetilsalicilic poate produce numeroase reacții adverse: epigastralgii, greață, vărsături, microhemoragii gastrice, erupții

alergice; favorizează fenomene hemoragice cu diverse localizări. În timp poate duce la apariția unui ulcer gastric sau duodenal. Pentru evitarea reacțiilor adverse, se ia întotdeauna pe stomacul plin, în timpul sau imediat după mese (doza zilnică se fracționează în 3-4 prize, la intervale egale). Se poate asocia cu un pansament gastric tip Dicarbocalm.

Contraindicații: afecțiuni gastroduodenale (gastrite, ulcer peptic, duodenite); insuficiență hepatică; sindroame și boli hemoragice; sarcină; anemie hemolitică prin deficit de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază (G-6-PD).

~ **Diclofenac** (**Voltaren®**) se prezintă sub formă de comprimate filmate, drajeuri gastrorezistente, capsule cu eliberare prelungită, supozitoare, fiole ptr. i.m. și Voltaren forte gel pentru uz local.

~ **Indometacin**, capsule și supozitoare, are proprietăți și indicații asemănătoare celorlalte AINS dar reacțiile adverse sunt mai intense. Este *contraindicat* sub vârsta de 14 ani, putând declanșa hematurie.

~ **Ketorolac** (**Ketorol®**), comprimate filmate și fiole ptr. i.m.; este *indicat* în tratamante de scurtă durată, mai ales pentru combaterea durerii.

~ **Ibuprofen** este un derivat al acidului propionic, având o bună toleranță digestivă. Se prezintă sub formă de comprimate filmate, capsule, drajeuri, suspensie orală, supozitoare pentru copii, având o gamă largă de denumiri comerciale [→ Tabelul 19.1.]. Pentru un efect rapid în cazul durerilor intense s-a realizat produsul **Ibalgin® forte**, comprimate filmate care au un conținut dublu de ibuprofen față de preparatele uzuale din gamă.

~ **Ketoprofen** (**Ketonal®**), sub formă de comprimate filmate, capsule cu eliberare prelungită, supozitoare, fiole inj., este tot un derivat al acidului propionic.

~ **Naproxen**, antiinflamator nesteroidian, tot derivat al acidului propionic, se administrează pe cale orală.

~ **Piroxicam** (**Feldene®**) face parte din grupa oxicamilor, are indicații speciale în boala artrozică, poliartrita reumatoidă și spondilita anchilozantă. Se prezintă sub formă de capsule, comprimate, pulbere ptr.soluție orală, supozitoare, fiole inj. Produce *reacții adverse* digestive și cutanate importante, motiv pentru care recomandarea și utilizarea lui sunt exclusiv de domeniul specialistului reumatolog.

~ **Tenoxicam**, comprimate și capsule, are efecte asemănătoare piroxicamului.

~ **Meloxicam** (**Movalis®**), din aceeași grupă de oxicami, se prezintă sub formă de comprimate, supozitoare, fiole inj. *Reacții adverse* importante: greață, diaree, sângerări digestive; eritem multiform, favorizarea trombozelor.

~ **Nimesulid** (**Aulin®**) este inhibitor selectiv al COX-2. *Ind.:* în reumatologie în procese inflamatorii articulare; procese inflamatorii ale țesuturior moi (în special țesutul conjunctiv); dureri posttraumatice, postoperatorii, menstruale; inflamații dureroase ale cavității bucale. Se prezintă sub formă de comprimate și pulbere ptr.preparat soluție orală. Deoarece prezintă un risc crescut de hepatotoxicitate, utilizarea lui este din ce în mai rară.

Reacții adverse ale AINS. De menționat că toate medicamentele din această grupă sunt iritante pentru mucoasa gastrică, putând determina sau reactiva un ulcer gastroduodenal. Unele dintre ele, prin creșterea tensiunii arteriale, măresc riscul de AVC. Au efecte hematologice defavorabile (anemie, trombocitopenie). Pot declanșa reacții alergice importante. Se recomandă administrarea lor numi pe stomacul plin, în cursul meselor sau imediat după masă.

19.1.1.2. Antiinflamatoare nesteroidiene de uz topic

Numeroase AINS neselective au și forme pentru aplicații locale. Există:

~ **Fenilbutazonă** cremă (simplă sau combinată cu camfor, mentol, cloroform).

~ **Benzidamină (Tantum gel)** *Ind.:* inflamații dureroase musculare, articulare, osoase, tendinoase, ale burselor sinoviaale, iritație radiculară în discopatia lombară.

~ **Ketoprofen (Fastum® gel).** Formele topice de ketoprofen pot produce *reacții adverse* cutanate, în special fotoalergie. Consumatorii trebuie să se protejeze de lumina solară. Din acest motiv, medicamentul se eliberează numai pe bază de rețetă medicală.

~ **Ibuprofen (Ibalgin** – gel & cremă; **Nurofen gel)**

~ **Diclofenac** – gel, unguent și cremă

~ **Indometacin** – gel, unguent și cremă

~ **Saliform forte** – cremă cu salicilat de metil + mentol

~ **Voltare forte gel**

19.1.1.3. Antiinflamatoare nesteroidiene selective *(SNSAI)*: coxibe

In afară de AINS „clasice" și neselective, există o categorie de AINS, **coxibele**, care acționează selectiv prin inhibarea ciclooxigenazei-2. Dintre acestea menționăm:

~ **Celecoxib** (**Celebrex®**) capsule. De notat că peste vârsta de 65 de ani se administrează doar jumătate din doza maximă de la adult.

~ **Parecoxib** (**Dynastat®**) pulbere ptr.preparat soluție inj.i.v. în bolus sau i.m. profund, în doză unică. Este precursor al valdecoxib-ului (acesta fiind inhibitor al COX-2). *Ind.:* dureri postoperatorii.

~ **Etoricoxib** (**Arcoxia®**) comprimate filmate. *Ind.:* boli reumatismale cronice, inclusiv artrita gutoasă. *Ctrind:* ulcer gastroduodenal; hemoragii digestive

în antecedente; insuficiență hepatică; insuficiență renală; astm bronșic; sarcină; alăptare; copii sub 16 ani.

19.1.2. MEDICAȚIA ARTROZEI (REUMATISMULUI DEGENERATIV) *[Arthrosis medication]*

Această formă de afecțiune articulară se întâlnește la vârstnici și la sportivi cu traumatisme articulare repetate. Are loc o uzură și un proces de degenerare a cartilajelor intraarticulare, urmat de atrofia acestora. Glucozamina și acidul condroitin-sulfuric făcând parte din structura cartilajelor intraarticulare, tratamentul artrozei beneficiază – alături de alte măsuri terapeutice, incluzând și proceduri balneo-fizioterapeutice – și de administrarea acestor două substanțe, la care se adaugă colagen, acid hialuronic și extract din *Boswellia serrata.*

~ **ArthroStop®** (drajeuri) conține cele două componente principale menționate (glucozamină și acid condroitin-sulfuric)

~ **Arthrelix** este un medicament pe bază de proteine din organismul melcului (la care s-a constatat un mare potențial de refacere a cochiliei deteriorate).

~ **Arthrohelp®forte** conține mai multe ingrediente necesare funcționării normale a articulațiilor și anume:

– colagen hidroizat tip I și II, proteină complexă, formată din trei lanțuri polipeptidice, care intră în compoziția mai multor structuri ale aparatului locomotor;
– glucozamina menține elasticitatea cartilajului;
– condroitina face parte din compoziția țesutului cartilaginos;
– *Boswellia serrata* are proprietăți antiinflamatoare;
– magneziu marin;

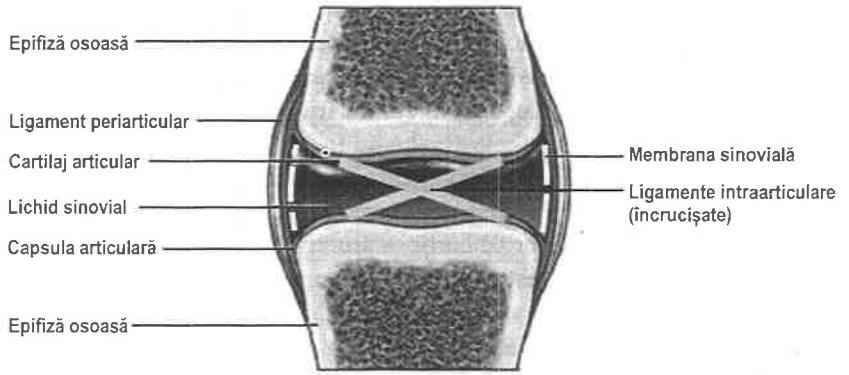


Fig.19.1. Elementele componente ale unei articulații mobile

– complex antioxidant format din vitamin C + caroteni;
– complex antienzimatic reprezentat prin bromelaină + papainã.

~ **Flexagen forte** are o compoziție apropiată, dar fără magneziu, fără complexul enzimatic, având în schimb acid hialuronic și ghimbir. *Indicațiile* Flexagenului: artroze; poliartrita reumatoidă; osteoporoză.

Gama produselor Proenzi (noua denumire pentru **ArthroStop)**

~ **Proenzi® ArtroStop Comfort** (tablete masticabile) conține: N-acetil-glucozamină, colagen tip II și vitamina C. *Ind.* pentru susținerea tuturor articulațiilor – articulațiile genunchiului, șoldului, mâinii și coloanei vertebrale; recomandat în special persoanelor active și în cazuri de suprasolicitare mecanică a articulațiilor (muncă fizică solicitantă, sport, greutate în exces).

~ **Proenzi® ArtroStop Lady** *indicat* femeilor pentru menținerea sănătății cartilajelor și funcționarea corectă a articulațiilor (genunchiului, șoldului, mâinilor sau coloanei vertebrale), conține în plus calciu, vitamina D și vitamina K.

~ **Proenzi® ArtroStop Cremă** conține glucozamină, Boswellia și metil-sulfonilmetan, fiind destinat zonelor articulare dureroase ale persoanelor suferinde de artroză. Produsul intensifică circulația sângelui în zonele articulare dureroase și acționează prompt la nivel local prin pătrunderea prin piele.

~ **Proenzi® ArtroStop Rapid+** reprezintă o formulă imbunătățită cu o combinație unică de colagen tip II și vitamina C, fiind cel mai eficient și inovator produs din gama ArtroStop, special conceput pentru menținerea pe termen lung a sănătății articulațiilor persoanelor în vârstă.

19.1.3. GLUCOCORTICOIZI CU INDICAȚII ÎN BOLI REUMATISMALE *[Glucocorticoid agents used in rheumatic diseases]*

Glucocorticoizii dau rezultate spectaculoase în bolile reumatismale, prin acțiunea lor antiinflamatoare și antialergică, dar efectele sunt de scurtă durată și manifestările bolii reapar după un interval variabil de la suspendarea tratamentului. (Excepție fac valvulitele din RAA, unde glucocorticoizii dau rezultate complete, dacă nu s-a instalat o valvulopatie sechelară cicatriceală ireversibilă și cu indicație chrurgicală). În plus, trebuie ținut seama și de numeroasele reacții adverse ale curelor de corticosteroizi. Din acest motiv, utilizarea glucocorticoizilor este mai restrânsă, făcând loc celorlalte preparate antireumatismale.

Ca **forme orale**, se folosesc:

~ **Prednison** – comprimate. *Ind.:* RAA cu afectarea inimii (cardită reumatismală); complicații oculare în poliartrita reumatoidă; colagenoze.

~ **Metilprednisolon (Medrol®** – comprimate)

Ca **forme injectabile**:

~ **Betametazonă (Diprophos®** – suspensie ptr. inj.i.m. profund și ptr. tratamente locale). Utilizat foarte puțin pe cale sistemică și mai ales intraarticular în poliartrita reumatoidă.

~ **Metilprednisolon (Solu-Medrol Act-O-Vial®** – flacon bicompartimentat) administrare i.m.

Pentru detalii → HORMONI GLUCOCORTICOIZI în cap.14, § 14.4.2.

19.1.4. IMUNOSUPRESIVE ÎN REUMATOLOGIE *[Immunosuppressor agents in rheumatology]*

Sunt utilizate pentru efectul lor de inhibare a mecanismelor imune, împiedicând formarea de autoanticorpi, atât de frecvent incriminați în reumatologie.

Forme orale: **ciclosporină (Sandimun Neoral®); azatioprină (Imuran®); micofenolat (Cellcept®)**

Forme injectabile: **etanercept (Enbrel®); infliximab (Remicade®** – acesta este un anticorp monoclonal).

Pentru detalii → AGENȚI IMUNOSUPRESORI în cap.17, §17.2.

19.1.5. MEDICAMENTE CITOTOXICE (CITOSTATICE) CU INDICAȚII ÎN REUMATOLOGIE *[Cytostatic agents used in rheumatology]*

Acționează inhibând mecanismele imune (de formare a anticorpilor și autoanticorpilor). Administrate în acest scop, dozele sunt mult mai mici decât atunci când se folosesc în boli neoplazice (canceroase).

~ **Metotrexat (Antifolan®)** administrat per os sau i.m. în poliartrita reumatoidă și artrita psoriazică, în ritm de una-două prize pe săptămână.

19.1.6. DERIVAȚI AI ACIDULUI AMINOSALICILIC *[Aminosalicylic acid derivatives]*

Folosiți în special în boli inflamatorii intestinale cronice (boala Crohn, rectocolita ulcerativă), proprietățile lor antiinflamatorii le-au făcut loc și în rândul medicației contra poliartritei reumatoide (mai ales că boala Crohn se poate complica cu această afecțiune reumatismală).

~ **Sulfasalazina** (comprimate filmate gastrorezistente).

19.1.7. ALTE MEDICAMENTE ANTIREUMATISMALE (Produse naturiste) *[Other antirheumatic drugs]*

~ **Telom-R** (telomerii sunt fragmente de ADN situate la extremitățile cromozomilor) conține 7 ingrediente naturale, printre care *Astragalus membranaceus*

și Chlorella pyrenoidosa, sub formă de amestec de extracte în capsule; există și sub formă de cremă pentru articulații. În plus, crește imunitatea antiinfecțioasă și anticanceroasă.

~ **MSM Natural** (pachet cu un flacon de capsule + o cutie cu cremă pentru uz topic). Conține extract de gheara diavolului (*Harpagophytum procumbens*), extract de salcie albă și turmeric (*Curcuma longa*), ambele antiinflamatoare articulare, iar ca reconstitutive articulare, cartilaj de rechin și metilsulfonilmetan. *Ind.*: poliartrită reumatoidă, artrită psoriazică, spondilită anchilozantă, spondiloză, artroză, lombosciatică, diverse nevralgii.

19.2. MIORELAXANTE *[Neuromuscular blocking agents]* [Cod ATC: M 03]

19.2.1. SUBSTANȚE MIORELAXANTE PERIFERICE *[Peripheral neuromuscular blocking agents]* [Cod ATC: M 03 A]

Aceste substanțe se asociază cu anestezicele generale în intervențiile chirurgicale de amploare, realizând o relaxare musculară totală, ceea ce facilitează desfășurarea actului operator. Curarizantele de sinteză (la fel ca și otrava vegetală curara) acționează prin blocarea efectului acetilcolinei la nivelul plăcii terminale motorii din mușchii striați (= joncțiunea neuromusculară), producând paralizia acestora. Curarizantele de sinteză prezintă un risc potențial imens, deoarece – după ce paralizează succesiv mușchii mici oculari, mușchii mandibulei și ai degetelor, apoi ai gâtului și ai trunchiului – afectează în final musculatura respiratorie (mușchii intercostali și la sfârșit, diafragmul), ducând la moarte prin paralizie respiratorie. Singurul mijloc de prevenire a acestui accident este instituirea PREALABILĂ a ventilației automate (suport ventilator), sub care intervenția chirurgicală poate decurge fără pericol, cu condiția monitorizării (urmăririi neîntrerupte) a parametrilor vitali la oricare persoană sub acțiunea unui curarizant de sinteză. În această clasă de medicamente, există două grupe:

19.2.1.1. Curarizante depolarizante *[Depolarizing blocking agents]*

Acestea activează receptorii colinergici din placa terminală motorie, producând în jurul ei o zonă neexcitabilă, astfel încât influxul nervos motor (potențialul de acțiune) nu se mai poate propaga spre fibrele musculare. Substanțele anticolinesterazice (neostigmin = Miostin® – parasimpatomimetic), favorizând acumularea acetilcolinei, potențează efectul depolarizantelor. Din această grupă face parte:

~ **Suxametoniu clorid (Lysthenon®** – fiole cu soluție inj.i.v.). Se administrează numai la bolnavi intubați, cu suport ventilator automat. Diluția injectabilă se prepară extemporaneu.

19.2.1.2. Curarizante antidepolarizante *[Nondepolarizing blocking agents]*

Acestea se fixează pe receptorii colinergici ai plăcii terminale motorii, blocându-i competitiv față de acetilcolină. Substanțele anticolinesterazice (Miostin®), împiedicând inactivarea acetilcolinei, favorizează acumularea acesteia și anulează acțiunea curarizantelor antidepolarizante, având deci efectul unui antidot, în caz de necesitate. Folosirea neostigminei ca antidot impune însă asocierea cu atropină, pentru prevenirea efectelor muscarinice ale Miostinului. Din grupa curarizantelor antidepolarizante fac parte:

~ **Pancuroniu bromid (Pavulon®** – fiole inj. i.v.). Administrare în intervenții chirurgicale numai la bolnavi intubați, inclusiv copii și sugari. Acțiune de scurtă durată.

~ **Atracurium (Tracrium®** – fiole ptr. PEV). Durata de acțiune 15-35 minute.

~ **Rocuroniu bromid (Esmeron** – fiole ptr. inj. i.v. și PEV).

~ **Mivacurium (Mivacron®** – fiole cu soluție ptr. inj. i.v. și PEV)

19.2.1.3. Toxina botulinică tip A (Dysport – flacon cu pulbere ptr.soluție inj. 5.000 UI).

Este produsă de bacilul anaerob *Clostridium botulinum*. Blochează eliberarea acetilcolinei la nivelul plăcii terminale motorii din mușchi, producând degenerescența terminațiilor nervoase și o paralizie care este reversibilă prin formarea unor noi terminații nervoase. *Ind.:* paralizii oculomotorii recente, blefarospasm, spasm al unei jumătăți a feței; torticolis spasmodic; monoplegie spastică a membrului superior după AVC; corectarea ridurilor verticale dintre sprâncene.

19.2.2. MIORELAXANTE CENTRALE *[Central neuromuscular blockinga agents]* [Cod ATC: M 03 B]

Acestea reduc tonusul musculaturii striate și contractura musculară, combătând astfel (parțial) și durerea care însoțește asemenea stări, având și efect sedativ.

~ **Clorzoxazonă** (comprimate). *Ind.*: spasme ale mușchilor striați în tenosinovite, torticolis, lombosciatică.

~ **Tolperison (Mydocalm®** – comprimate filmate). *Ind.*: spasme ale musculaturii striate după AVC.

19.3. MEDICAMENTE ANTIGUTOASE
[Antigout agents] [Cod ATC: M 04]

Guta este o afecțiune produsă de tulburarea metabolismului purinelor, în care acidul uric (produsul terminal de degradare în metabolismul purinelor) se acumulează în sânge, apoi sub formă de mici cristale de urați precipită în articulații. Treptat, se formează depozite de urați în membrana sinovială, capsula fibroasă periarticulară, în ligamente, tendoane și oase. Apar noduli gutoși periarticulari, deformări articulare și anchiloze, localizarea de elecție fiind articulația metatarsofalangiană a haluxului. Clinic se manifestă prin crize dureroase de artrită acută.

~ **Allopurinol (Milurit®** – comprimate). Scade uricemia și uricozuria. *Ind.*: gută; hiperuricemia din sindromul de liză tumorală (= dezintegrarea unei tumori maligne cu liza celulelor canceroase sub acțiunea citostaticelor sau a terapiei de iradiere; se eliberează mari cantități de acid uric); profilaxia litiazei uratice.

~ **Colchicină** (comprimate). Inhibă reacția inflamatorie produsă de cristalele de acid uric precipitat în țesuturi. *Ind.*: gută; ciroză biliară primară.

19.4. MEDICAȚIA OSTEOPOROZEI ȘI A ALTOR AFECȚIUNI OSOASE DECALCIFIANTE
[Drugs used in osteoporosis and other bone decalcifications] [Cod ATC: M 05]

Osteoporoza este o rarefiere a structurii osoase localizată sau generalizată, astfel încât osul, fără a-și modifica forma, devine fragil și casant, fiind expus la fracturi. (Trebuie deosebită de **osteomalacie**, în care se produce un deficit de mineralizare, adică o depunere de fosfat de calciu mai redusă, astfel încât osul devine moale și deformabil). Există osteoporoză senilă, osteoporoză postclimacterium, osteoporoza din boala Cushing și din corticoterapia prelungită, osteoporoza din insuficiența renală cronică. Investigația care confirmă și evaluează osteoporoza este **osteodensitometria**, unde ca etalon de comparație se utilizează densitatea minerală osoasă a adultului tânăr.

19.4.1.BIFOSFONAȚI (exemple din produsele în circulație)
[Biphosphonates]

~ **Acid alendronic (Acid alendronic aurobindo, Fosamax®; Teva Nat** – comprimate), este *indicat* în osteoporoza postclimacterium și în cea după imobilizare prelungită.

~ **Fosavance** (comprimate) = combinație acid alendronic + colecalciferol.

~ **Acid ibandronic (Bondronat®; Ossica** – concentrat ptr. soluție perfuzabilă i.v., comprimate filmate) este *indicat* în plus și pentru profilaxia osteolizei din metastazele apărute în tumorile maligne. Administrare orală și în PEV.

~ **Acidul risedronic (Risedronat aurobindo; Actonel®** – comprimate filmate), acționează prin inhibarea osteoclaștilor care produc osteoliza și prin activarea osteoblaștilor care induc osteogeneza.. *R.adv.:* tulburări digestive (gastrită, dureri abdominale, diaree).

19.4.2. ALTE MEDICAMENTE IMPOTRIVA OSTEOPOROZEI
[Other drugs used in osteoporosis]

~ **Ranelat de stronțiu (Osseor®** – granule ptr. suspensie orală). *Ind.*: osteoporoza postmenopauză; bolnave cu fracturi la traume minime.

~ **Raloxifen (Evista®** – comprimate filmate) este de fapt un modulator selectiv al receptorilor estrogenici, *indicat* în profilaxia osteoporozei la femei în preclimacterium: scade decalcifierea osului, crescând densitatea minerală a acestuia.

~ **Calcitonina (Miacalcic®, Nylex®** – fiole ptr. injecții s.c., i.m.. și spray nazal), este un polipeptid produs sintetic (în organism este hormon secretat de celulele parafoliculare din glanda tiroidă). Are rol în metabolismul calciului: scade resorbția acestuia din os, având deci efect hipocalcemiant și economisirea calciului din oase. *Ind.:* boala Paget; osteoporoza postclimacterium și cea din imobilizare prelungită; stări de hipercalcemie, metastaze osoase ale tumorilor maligne.

20. ANALGEZICE ŞI ANESTEZICE
[Analgesic and anesthetic agents]

DEFINIŢII & EXPLICAŢII

Analgezic = medicament care suprimă temporar durerea prin acţiune la nivelul sistemului nervos central

Algeziologie = ramura din medicină care se ocupă de cauzele, mecanismul şi terapia durerii.

Anestezic = substanţă care suprimă temporar sensibilitatea dureroasă, acţionând fie asupra întregului organism prin inducerea unei stări de narcoză (= somn artificial profund), fie local, prin contact sau prin infiltrarea unui trunchi nervos.

Ciclooxigenaza = enzimă care participă la sinteza – din acid arahidonic – a prostaglandinelor şi a tromboxanului.

O.M.S. = Organizaţia Mondială a Sănătăţii. *(WHO = World Health Organization)*

* * *

20.1. DATE GENERALE DE ALGEZIOLOGIE. MECANISMUL ŞI CLASIFICAREA DURERII
[Essential data of algesiology. Pathogenesis and classification of pain]

Durerea este o senzaţie extrem de neplăcută şi dintre cele mai temute de către om.

Cele trei nivele parcurse de impulsul nervos apărut sub acţiunea unui stimul nociceptiv – acţiune care în final devine conştientizată ca senzaţie dureroasă – sunt:

1. Nivelul de recepţie. Algoreceptorii (nociceptorii,- receptori specializaţi pentru durere) sunt terminaţii nervoase libere, nemielinizate. Se disting

nociceptori mecanici, termici, chimici (după natura stimulului dureros care acţionează), nociceptori polimodali şi nociceptori silenţioşi. După localizare, aceşti algoreceptori se împart în superficiali (localizaţi în derm, hipoderm şi fascia superficială), profunzi (în muşchi, tendoane, fascii, periost, pericondru, capsule articulare) şi algoreceptori viscerali (situaţi subseros, subepitelial, intraadventiţial, corial, în meninge, în tunica medie a vaselor; în capsula hepatică, cea splenică şi cea renală).

2. Nivelul de conducere. Acest nivel include toate structurile de conducere a traficului nociceptiv, începând cu nervii şi terminând cu talamusul.

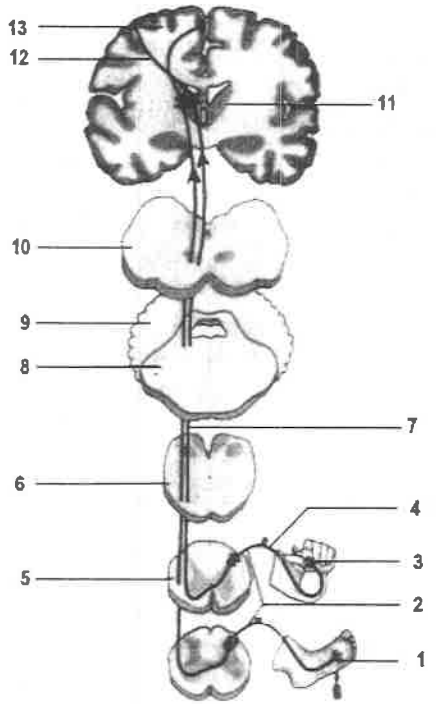


Fig.20.1. Calea sensibilităţii termoalgezice: 1-termoreceptor plantar; 2-rădăcini posterioare ale nervilor spinali; 3-algoreceptor palmar; 4-dendritele neuronilor din ganglionii spinali (aceştia vor face sinapsă în cornul medular posterior de aceeaşi parte = prima sinapsă a căii); 5-tractul spinotalamic lateral (de partea opusă receptorilor, după încrucişarea metamerică; 6-bubul rahidian; 7-tractul spinotalamic lateral (continuând ascensiunea); 8-puntea; 9-cerebelul; 10-pedunculii cerebrali; 11-talamus (a II-a sinapsă); 12 –axonii neuronilor din talamus (fascicul talamo-cortical); 13-scoarţa cerebrală.

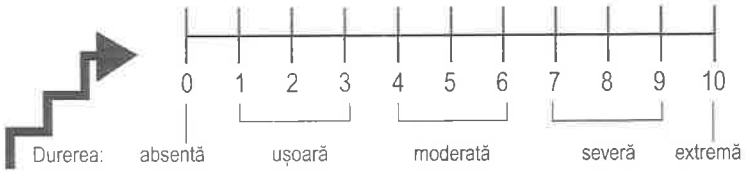


Fig.20.2. Scara de evaluare a durerii sub formă de linie gradată

Reamintim că cea mai importantă cale medulară pentru sensibilitatea termoalgezică o reprezintă fasciculul spinotalamic lateral care (prin încrucișarea metamerică la nivel medular) transmite excitațiile dureroase din partea opusă a corpului. Pe calea interneuronilor medulari, principalul neurotransmițător excitator este glutamatul iar neurotransmițătorii inhibitori ai durerii sunt glicina și acidul gamma-aminobutiric (GABA – utilizat și ca medicament în terapia durerii).

3. Nivelul de integrare centrală se află în trunchiul cerebral, talamus, hipotalamus și nucleii subcorticali dar perceperea durerii, ca senzație dezagreabilă, este realizată exclusiv de către cortex (tot ce este „mai jos" de cortex înseamnă „nocicepție"). În prezent durerea este recunoscută ca modalitate senzorială independentă. Ea NU poate exista fără starea de conștiență. Persoana inconștientă NU percepe durerea! Nu există „centrul durerii". Întregul cortex participă la percepția și conștientizarea durerii.

Nevralgia de trigemen (nerv care culege senzațiile din jumătatea corespunzătoare a feței) se situează pe o treaptă importantă în topul durerilor de origine somatică. Ea este urmată de durerile cauzate de afecțiunile coloanei vertebrale, de migrene și de durerile reumatice. Specialiștii spun că, în ultimii ani, a crescut tot mai mult și frecvența durerilor musculare. Iar acestea sunt cauzate mai ales de pozițiile defectuoase menținute mult timp la birou sau în mașină. Astfel de probleme sunt cu atât mai accentuate cu cât activitatea fizică de întreținere este mai redusă. Scoliozele, cifozele, criza de lumbago, torticolisul, dorsalgiile, durerile de ceafă și de cap reprezintă doar câteva dintre suferințele musculare însoțite de durere. Terapiile alternative și-au dovedit eficiența în astfel de probleme și, în plus, efectele nocive asupra organismului sunt aproape inexistente. Totuși, condițiiile sunt ca diagnosticul afecțiunii să fie stabilit cu certitudine, să se descopere cauza problemei și să se urmeze întocmai recomandările specialistului.

Tabelul 20.1. Clasificarea durerii în funcție de origine, sediu și de cauza determinantă

Originea	Sediu, receptori și căi de transmitere	Cauza determinantă
Dureri de origine somatică – Superficiale	Pielea și mucoasele vizibile. Algoreceptorii specializați din tegumente, pulpa dentară, mucoasa nazală, bucală, faringiană	Traumatisme, contuzii, plăgi, arsuri chimice sau prin combustie. Inflamații locale, unele tumori Tehnici medicale invazive, intervenții chirurgicale.
Dureri de origine somatică – Profunde	Algoreceptorii din aparatul locomotor (mușchi, oase, articulații)	Fracturi, luxații, entorse, contuzii, elongații. Bolile reumatismale. Inflamații locale, tumori osoase. Tehnici medicale invazive, intervenții chirurgicale
Dureri de origine somatică – Profunde	Formațiuni nervoase periferice (rădăcinile nervilor spinali, nervii periferici)	Compresii, elongații, nevralgii lombalgie. Polineuropatie. Nevralgie de trigemen
Dureri de origine centrală		Migrena, meningite, encefalite, tumori cerebrale, abces cerebral, traumatisme craniocerebrale.
Dureri de origine viscerală	Dureri cu sediul pleuropulmonar	Pneumonii, abces pulmonar, embolie pulmonară, pleurezii, pneumotorax. Puncții la acest nivel.
	Dureri cu sediul cardiovascular	Angina pectorală, infarctul miocardic, arterite, tromboza venoasă, flebite, limfangită
	Colica renală	Litiaza urinară, pielonefrita acută, nefroblastom în stadiul avansat.
	Colica hepatică (biliară)	Litiaza biliară, colecistita, angiocolita
	Dureri cu sediul gastrointestinal și peritoneal	Gastrite, ulcer gastroduodenal, peritonita acută și cronică, paraconteza abdominală, intervenții chirurgicale pe abdomen.
	Colica intestinală	Gastroenterita acută, toxiinfecții alimentare, holera. Ocluzia intestinală, invaginația intestinală.
	Colica apendiculară	Apendicita acută
	Colica uterină	
Dureri psihogene		

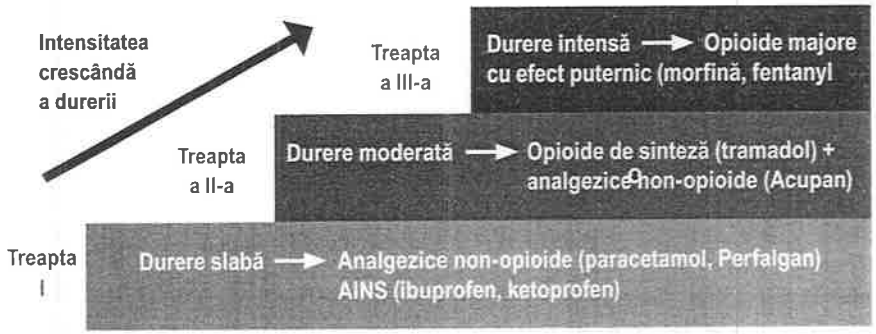


Fig. 20.3. Palierele OMS de analgezie [*WHO analgesic ladder*]. În caz de dureri intense, debutul analgeziei începe direct de la palierul III. Fiecare palier superior include, automat, și conținutul celor inferioare. Fiecare palier permite asocierea adjuvanților (ex: ketamină, gabapentină, xilocaină sistemic). În caz de evoluție favorabilă se va utiliza principiul „desescaladării" (coborârea la un palier inferior).

Durerile pot fi, din punct de vedere al evoluției:
– **acute**: postoperatorii, posttraumatice, colicile;
– **cronice** (cele care persistă peste 6 luni): durerile din cancere, durerile dintr-o hernie de disc intervertebral, cele din leziuni nervose periferice.

Pentru tratamentul farmacologic al durerii reproducem palierele OMS de analgezie [*WHO analgesic ladder*]. Concepute inițial pentru durerile din cancer, acestea includ – de jos în sus (de la nivelul I spre nivelul III) –analgezice cu o acțiune tot mai puternică, corespunzând nevoii de a combate o durere de mică intensitate (palierul I), una de intensitate medie (palierul II) sau una de mare intensitate (palierul III). Scara analgezică este valabilă și în pediatrie, cu anumite corective necesare la vârstele mici. La toate treptele din figura 20.3 se pot asocia – după caz – analgezice adjuvante, adică cele cu efecte slabe din categoria analgezice-antipiretice, antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) sau se pot efectua paralel metode non-farmacologice de combatere a durerii.

Scara analgezică OMS poate fi parcursă de jos în sus (escaladare până la anihilarea durerii) dar poate fi parcursă și invers, de la treapta III spre I, dacă fenomenul dureros tinde să diminue. Dacă pentru început este necesară utilizarea formelor injectabile de analgezice, primul obiectiv terapeutic este să se ajungă la administrarea orală.

20.2. ANALGEZICE-ANTIPIRETICE
[Analgesics & antipyretic agents] [Cod ATC: N 02 B]

Medicamentele din această clasă au un efect analgezic mai slab decât opiaceele, dar se bucură de o foarte largă răspândire și utilizare curentă. NU crează dependență, pot fi folosite și la copiii de vârstă mică, iar majoritatea NU necesită prescripție medicală penru eliberarea din farmacie.

Aceste medicamente, pe scara analgezicelor stabilită de O.M.S, reprezintă primul palier de tratament farmacologic împotriva durerii. În general ele sunt indicate în:
– durerile din reumatismul articular acut, artrita reumatoidă juvenilă, spondilita anchilozantă, lupusul eritematos sistemic;
– durerile care însoțesc stările febrile din gripă, virozele sezoniere, infecțiile acute ale căilor respiratorii superioare, pneumopatiile acute, otită;
– dureri musculare difuze, dureri toracice, mialgii sau nevralgie intercostală, stare de curbatură, odinofagie, otalgii etc.);
– dureri posttraumatice ale aparatului locomotor: entorse, luxații și chiar fracturi osoase, rupturi musculare;
– cefalee și crize de migrenă [→ 20.6. PRODUSE ANTIMIGRENĂ]

Subliniem că analgezicele acționează inhibând percepția durerii la nivelul centrilor nervoși superiori, spre deosebire de anestezicele generale (care induc narcoza) și de anestezicele locale care blochează transmiterea periferică a excitațiilor dureroase.

Cele mai frecvent utilizate analgezice-antipiretice [→ Tabelul 20.2.] sunt cele indicate pentru **primul palier al scării de analgezie OMS**:

~ **Acid acetilsalicilic (aspirină)**, livrat sub diferite forme și în multiple combinații cu alte substanțe (toate cu administrare orală), face parte și din clasa AINS și acționează prin inhibarea ciclooxigenazei. *Farmacoterapie:* în afara combaterii durerii, are *indicații* mutiple, fiind folosit în reumatologie (R.A.A., poliartrită reumatoidă); ca antiagregant plachetar, inhibând formarea de tromboxan A2, este utilizat profilactic și curativ în tromboze arteriale, infarct miocardic, angina pectorală instabilă, AVC ischemic. Numeroasele combinații sunt folosite ca tratament simptomatic în virozele respiratorii sezoniere. *Farmacotoxicologie*: riscul producerii sau reactivării unui ulcer gastroduodenal, de hemoragii (în special digestive) iar la copii, de apariție a sindromului Reye.

~ **Metamizol (Algocalmin** – comprimate și fiole ptr. i.m. și i.v. lent; **Novocalmin®** – compr. și supozitoare) face parte din grupa pirazolone, are și efect antispastic. *Farmacoterapie:* este *indicat* în dureri postoperatorii, colică

Tabelul 20.2. Medicamente analgezice-antipiretice

Grupa	Medicamentul	Indicații & observații
Derivați ai acidului salicilic	Acid acetilsalicilic (aspirină) (AAS)	Aparține și grupei AINS [→ Tabelul 19.1.]. La unii copii există risc de producere a sindromului Reye
Combinații ale acidului acetilsalicilic (abreviat: AAS)	AAS + pseudoefedrină (granule ptr. suspensie orală); Algopirin = AAS+paracetamol+cofeină + clorfeniramină Antinevralgic P = AAS + paracetamol + cofeină (compr.) Aspaco = AAS + paracetamol + fosfat de codeină Aspirin plus C = AAS + acid ascorbic (compr.efervesc.) Neolin = AAS + paracetamol + codeină (compr.)	*Indicate* în special în dureri care însoțesc stări febrile de diferite cauze. *Ctrind.* la copii mici.
Derivați pirazolonici	Metamizol (Algocalmin®) (compr., supoz., fiole) Algifen® = metamizol + pitofenonă + fenpipramidă (compr., fiole) Piafen® = metamizol + pitofenonă + fenpipramidă (compr.)	Utilizare în prezent mult restrânsă din cauza neutropeniei severe posibile, ca efect secundar
	Propifenazonă (comprimate)	*Ind.*: dureri ușoare
Anilide	Paracetamol (acetaminophen, Eferalgan®, Panadol®, Sanador®) comprimate, supozitoare Perfalgan soluție perfuzabilă i.v.	Preferată soluția perfuzabilă Perfalgan
Combinații ale paracetamolului (abreviat: P)	Codamin P® = P + codeină + cofeină (comprimate) Coldrex Junior® = P + guaifenezină + fenilefrină (compr.) sau P + acid ascorbic + fenilefrină (pulbere ptr.suspensie orală). Fervex pentru copii® = P + ac.ascorbic + feniramin (granule ptr.soluție orală). Paragrip C® = P + ac. ascorbic + codeină (compr.)	Există numerose alte combinații ale paracetamolului sub diferite denumiri comerciale.

NOTĂ. Preparatul Lizadon (papaverină + fenobarbital + propifenazonă + atropină) NU mai apare în nomenclatorul medicamentelor românești din ultimul an.

biliară, colică renală, dismenoree Combinațiile metamizolului au aceleași *indicații*. ***ATENȚIE***, deoarece poate determina *reacții adverse* importante (leucopenie cu neutropenie, trombocitopenie sau insuficiență hepato-renală) se pune în discuție scoaterea lui de pe «piața» medicamentelor.

~ **Paracetamol**. Este acetaminofen sub diferite forme de prezentare (comprimate, sirop, supozitoare) și având numeroase denumiri comerciale (Efferalgan®, Panadol®, Sanador). Soluția pentru administrare în PEV poartă denumirea **Perfalgan.** În practică este cel mai răspândit analgezic-antipiretic, fiind inclus și în numeroase combinații [→ Tabelul 20.2]. *Ind.*: cefalee; dureri articulare; febră și celelalte manifestări produse de virozele sezoniere. *Farmacotoxicologie*: are efect toxic potențial asupra ficatului; în urma administrării prelungite poate determina pancreatită acută, methemoglobinemie sau trombocitopenie.

Medicamentele denumite **antiinflamatoare nesteroidiene (AINS)** aparțin de fapt tot categoriei de analgezice-antipiretice dar având un efect antiinflamator mai pronunțat sunt utilizate în special ca antireumatismale. Prin urmare acidul acetilsalicilic aparține la ambele grupe. *Indicațiile AINS* sunt mai ales poliartrita reumatoidă, artrita juvenilă idiopatică, spondilita anchilozantă, tenosinovite, lombalgii. În afara domeniului bolilor reumatismale, unele sunt folosite ca antitermice sau ca analgezice în angine, otite, dismenoree, eritem nodos etc. Locul lor este tot pe primul palier al analgeziei. [Detalii → cap.19.1. și tabelul 19.1]

Pentru al II-lea palier al scării analgezice sunt *indicate* medicamente cu o acțiune mai intensă și anume opioide de sinteză (denumite și morfinomimetice, deoarece se apropie de unele efecte ale opiaceelor naturale)

La **al III-lea palier al scării analgezice OMS**, dată fiind amploarea fenomenului dureros, se intervine cu analgezice centrale de maximă eficiență. Această grupă este dominată de morfină.

20.3. ANALGEZICE OPIOIDE
[Opium and opioid analgesics] [Cod ATC: N 02 A]

Opiaceele (naturale sau de sinteză) acționează la nivelul sistemului nervos central prin intermediul receptorilor specifici care sunt receptori opioizi. Acești receptori corespund peptidelor opioide endogene, care reprezintă agoniștii fiziologici. Opiaceele determină – alături de combaterea durerii – și efecte secundare importante, euforizante, narcotice, modificări ale unor parametri

funcționali la organe vitale precum și fenomene de farmacodependență (= adicție).

20.3.1. ALCALOIZI NATURALI DIN OPIU *[Opium analgesics]*

Din opiu – sucul uscat din capsulele de mac alb *(Papaver somniferum album)* – se extrag o serie de alcaloizi naturali, unii având intense efecte farmacodinamice. Cel mai activ ca analgezic este morfina (care este agonist pur). Efect analgezic mult mai slab are codeina, utilizată pentru proprietățile ei de antitusiv. Alături de acești produși naturali există opioide de semisinteză și de sinteză. De notat că toate opiaceele pot da – într-o măsură mai mare sau mai mică – dependență fizică și psihică, generând astfel toxicomanii. Din acest motiv, prescrierea și administrarea lor se face sub un regim special, eliberarea din farmacii pentru cele mai active fiind permisă numai pe bază de rețetă cu timbru sec, iar pentru celelalte pe bază de rețetă care se reține la farmacie.

~ **Morfina** (fiole ptr. s.c., i.m. și i.v. lent) este principalul opiaceu natural, având un efect analgezic rapid și foarte puternic. *Farmacoterapie:* este *indicată* în preanestezie și în dureri postoperatorii; arsuri; fracturi; infarct miocardic; edem pulmonar acut; dureri în cancer. *Ctrind.:* copii sub vârsta de 1 an (după unii autori!); bătrâni: abdomen acut; astm bronșic; hipertrofie de prostată. *Farmacotoxicologie:* poate produce deprimarea respirației, vărsături, constipație, hipotensiune arterială și mai ales farmacodependență cu instalarea morfinomaniei [→ cap.33. TOXICOMANIILE (DROGURI, STUPEFIANTE, NARCOTICE)].

Tabelul 20.3. Relația între calea de administrare a morfinei, atingerea peak-ului și durata efectului analgezic

Calea de administrare a morfinei	Atingerea peak-ului (concentrația plasmatică maximă)	Durata efectului analgezic
Calea orală	1 oră	3-5 ore
Supozitoare (cale prea puțin folosită în țara noastră)	20-60 minute	3-7 ore
Injecții s.c.	50-90 minute	3-5 ore
Injecții i.m.	30-60 minute	3-5 ore
Injecții i.v.	20 minute	3-5 ore

(După Taketomo C.K. et alt., modificat)

~ **Codeina**, un alt alcaloid natural din opiu, are ca acțiune principală inhibarea reflexului de tuse, fiind utilizată ca antitusiv. Deoarece efectul analgezic este slab, este utilizată în acest scop numai în combinații cu alte analgezice.

Tabelul 20.4. Opiacee naturale și opioide de sinteză cu acțiune analgezică intensă

Grupa	Medicamentul	Indicații	Doza ca analgezic	Observații
Alcaloizi naturali din opiu	Morfina: comprimate, fiole ptr.s.c., i.m., i.v. lent	Dureri intense, acute, postoperatorii, traumatice. Dureri cronice în boli neoplazice sau terminale	Adulți: inițial câte 10 mg la 4-6 ore. Ulterior doza se recalculează.	Doze echiactive: 10 mg i.m. ~ 60 mg p.o.; Acțiune orală/ Acțiune i.v. = 3/1
	Oxicodona (Analgon): comprimate cu eliberare prelungită	Aceleași ca morfina	Adulți inițial: câte 5-10 mg la 12 ore	
Opioide de sinteză				
Derivați de benzomorfan	NU mai apar în nomenclatorul medicamentelor românești din ultimul an.	Aceleași ca morfina		Agoniști ai receptorilor opioizi. Acțiune analgezică puternică.
Derivați de fenilpiperidină	Petidină (Mialgin – fiole ptr. inj. s.c., i.m.)	Premedicație în anestezia generală; analgezie postoperatorie și în obstetrică; colici	Câte 25-100 mg, repetat la 4 ore	*Ctrind.* sub vârsta de 6 luni
	Fentanil (Algogesic®) plasture (= patch) transdermic cu eliberare treptată. [Există și fiole ptr. i.v. utilizate în anestezia generală]	Durere cronică severă care răspunde doar la analgezice opioide	Un plasture se aplică pe piele uscată timp de 72 ore	Administrarea este transcutanată continuă
Alte opioide de sinteză	Tramadol (Tramal) capsule, comprim. filmate cu eliberare prelungită supozitoare, fiole inj.i.m. și i.v. lent	Dureri moderate și moderat-severe	Oral câte 50- 100 mg la 4 ore; max.400 mg /24 ore. Inj. max. 600 mg /24 ore	Există preparate cu tramadol în combinație cu paracetamol (compr.filmate)

NOTĂ. Produsul pentazocin (Fortral®) NU mai apare în nomenclatorul medicamentelor din România din ultimul an.

20.3.2. OPIOIDE DE SINTEZĂ *[Opioid analgesics]*

Mai sunt denumite «**morfinomimetice**», având efecte asemănătoare morfinei (totuși de intensitate mai mică), inclusiv farmacodependența.

~ **Fentanyl (Durogesic®)** se prezintă ca sistem transdermic (plasture), având absorbție cutanată lentă dar continuă. Este *indicat* în dureri cronice, unde trebuie asigurat un aport continuu și constant de analgezic.

~ **Tramadol (Tramal®)** este *indicat* în dureri de intensitate medie sau de o severitate moderată.

Detalii → Tabelul 20.4

~ **Petidina (Mialgin)** (fiole ptr.s.c., i.m. și i.v. lent) este un opioid de sinteză cu efect analgezic mai slab decât morfina (luată ca substanță de referință), totuși cu largă întrebuințare în chirurgie, ortopedie și obstetrică. *Ind.:* în special pentru tratamente și dureri de scurtă durată. Poate produce farmacodependență dar nu de gravitatea morfinomaniei.

§ Produsul **Gabapentin (Gabagamma®, Gabaran®)** NU aparține clasei de analgezice-antipiretice și nici opioidelor dar trebuie menționat la acest capitol pentru proprietățile lui analgezice particulare. Gabapentin este un antiepileptic adjuvant, analog acidului gama-aminobutiric [cap.21, § 21.1.2.7. ALTE ANTIEPILEPTICE] care este principalul neurotransmițător cu acțiune inhibitoare asupra impulsurilor transmise. Astfel se explică puternicul efect analgezic asupra durerilor ținând de un sindrom neuropatic. *Ind.*: nevralgii produse de herpes-virusuri; nevralgie de trigemen; crize de migrenă; dureri posttraumatice; dureri din polineuropatie; din discopatie lombară.

Pentru stabilirea diagnosticului de „**sindrom de dependență față de un analgezic**», este necesară apariția a 3 criterii din lista de mai jos în anul precedent: 1) Dorință puternică de a lua medicamentul (substanța). 2) Dificultăți în controlul utilizării. 3) Caracterul nociv, dăunător al utilizării substanței. 4) Ignorarea altor plăceri și acordarea din ce în ce mai mult timp pentru obținerea substanței. 5) Instalarea fenomenului de toleranță. 6) Instalarea fenomenului de sevraj fizic. 7) Utilizarea drogului nu conduce la ameliorarea calității vieții. 8) Utilizatorul neagă utilizarea substanței.

20.4. ANESTEZICE GENERALE *[General anesthetics]* [Cod ATC: N 01 A]

Anestezia generală, până la instalarea ei completă, parcurge mai multe faze:

I. O primă fază, numită **inducție**, este caracterizată prin pierderea parțială a stării de conștiență, însoțită de excitație psihomotorie, cu mișcări dezordonate și uneori foarte ample, putând să propulseze bolnavul de pe masa de operație. Respirația și pulsul sunt accelerate, TA și tonusul muscular ușor crescute, mișcările globilor oculari devin automate, diametrul pupilei este normal. Reflexele sunt păstrate: reflexul palpebral, reflexul fotomotor, cel de vărsătură, cel faringian, reflexele peritoneale.

II. Faza următoare este de **somn superficial**, în care o parte dintre reflexe dispar, mișcările respiratorii, pulsul și TA sunt normale, pupilele apar în mioză (au diametrul micșorat), tonusul muscular scade.

III. Urmează faza de **somn artificial profund (narcoză)**, cea optimă pentru efectuarea actului operator: respirația, pulsul și TA sunt normale, tonusul muscular scăzut, pupilele au diametrul normal, reflexele sunt în majoritatea lor abolite.

IV. Dacă anestezicul se supradozează, se ajunge la **faza de alarmă**: mișcările respiratorii se răresc, pulsul devine frecvent și slab, toate reflexele dispar, globii oculari sunt ficși, pupilele în midriază.

V. Ultima fază este cea **toxică**, în care viața bolnavului este în pericol imediat: mișcări respiratorii din ce în ce mai rare, TA prăbușită, puls imperceptibil, globii oculari ficși, pupilele în midriază persistentă.

Oricare substanță utilizată în anestezia generală trebuie să realizeze următoarele efecte:

~ să producă un somn artificial (narcoză) profund;

~ să suprime majoritatea reflexelor;

~ să determine o dispariție a sensibilității dureroase (anestezie) temporară și reversibilă;

~ să realizeze relaxarea musculară necesară pentru buna desfășurare a actului chirurgical;

~ între doza utilă (prin care s-a ajuns în faza a III-a, de anestezie chirurgicală) și doza toxică (putând produce o paralizie respiratorie) să existe o marje de siguranță cât mai întinsă.

ANESTEZICELE GENERALE se clasifică în anestezice administrabile prin inhalare și anestezice injectabile sau perfuzabile i.v., după cum arată tabelul 20.5.

Alături de anestezice generale, în cursul intervențiilor operatorii de amploare, se utilizează substanțe miorelaxante periferice care – prin acțiunea lor – combat apariția spasmelor musculare și prin relaxarea musculaturii facilitează desfășurarea actului chirurgical [→ cap.19, § 19.2.1. SUBSTANȚE MIORELAXANTE PERIFERICE]

20.4.1. ANESTEZICE GENERALE INHALATORII *[Inhalational anesthetics]*

Cuprind două grupe principale, care se diferențiază chimic:

20.4.1.1. Hidrocarburi halogenate

~ **Halothan** (flacon cu lichid volatil pentru inhalat 100 %). *Ind.*: inducerea și menținerea anesteziei generale (narcozei). *Ctrind.*: Predispoziție ereditară la HTA malignă. Copii < 18 ani. NU se administrează în afara spitalului.

~ **Isofluran (Anesteran®** – flacon cu lichid volatil ptr.inhalare). *Ind.*: inducerea și menținerea anesteziei generale (narcozei). *Ctrind.* Predispoziție ereditară la HTA malignă.

~ **Sevofluran (Sevorane®** – flacon cu soluție ptr.inhalat). Aceleași *indicații* și *contraindicații* ca isofluran.

20.4.1.2. Alte anestezice inhalatorii

~ **Protoxid de azot (oxid nitros = N_2O; Entonox).** Denumit în trecut „gaz ilariant" deoarece produce și o stare de euforie. Este folosit și în industria alimentară ca gaz propulsor în unele spray-uri. *Ind.*: inducția anesteziei generale.

20.4.2. ANESTEZICE GENERALE INJECTABILE I.V. sau PRIN PEV *[Intravenous anesthetics]*

Cuprinzând:

20.4.2.1. Barbiturice

~ **Tiopental** (pulbere ptr. soluție injectabilă i.v. lent). *Ind.*: inducția anesteziei generale și întreținerea anesteziei în procedurile de lungă durată; crize convulsive generalizate; pentru realizarea unei come induse.

20.4.2.2. Opioide

~ **Fentanyl** (soluție inj. i.v.) *Ind.*: suplimentarea analgeziei în anestezia generală sau regională. *R.adv.*: deprimare respiratorie. [Ca analgezic se utilizează sub forma de plasture transdermic cu eliberare treptată → cap.20, § 20.3.2. OPIOIDE DE SINTEZĂ]

20.4.2.3. Alte anestezice generale administrabile i.v.

~ **Ketamină (Calypsol®** – fiole cu sol. ptr. inj. i.m., i.v. lent și PEV). *Ind.*: inducția anesteziei (înaintea altor anestezice), intervenții chirurgicale și proceduri de scurtă durată.

~ **Etomidat** (fiole cu emulsie inj. i.v. lent). *Ind.*: inducția anesteziei. Neavând efect analgezic, trebuie asociat cu un opioid introdus cu 1-2 minute înainte.

~ **Propofol (Propofol®Lipuro** – emulsie inj. i.v. sau PEV). Anestezic cu acțiune de scurtă durată; are și efect anticonvulsivant. *Ind.*: pentru inducția și menținerea anesteziei. *Ctrind* ca anestezic sub vârsta de 3 ani și ca sedativ sub vârsta de 16 ani. *R.adv.*: bronhospasm, apnee tranzitorie.

Tabelul 20.5. Clasificarea anestezicelor generale

După calea de administrare	Grupa chimică	Denumirea comună internațională	Denumirea comercială	Observații
Anestezice generale administrabile prin inhalare	Hidrocarburi halogenate	Halotan	Halothane Liquid	Sunt îmbuteliate sub formă lichidă și se administrează prin inhalatoare cu vaporizatoare special calibrate.
		Isofluran	Anesteran®	
		Sevofluran	Sevorane®	
		Protoxid de azot (oxid nitros)	Entonox	Gaz îmbuteliat asociat cu 50 % oxigen
Anestezice generale administrabile intravenos lent sau în PEV	Barbiturice	Tiopental	Thiopental sodium®	Se prezintă ca pulbere dizolvabilă, injectabilă
	Anestezice opioide	Fentanil	Fentanyl®	Fiole injectabile i.v.
	Alte categorii de anestezice generale administrabile i.v. sau în PEV	Ketamină	Calypsol®	Se poate administra i.m., i.v. lent, în PEV
		Etomidat	Etomidat®	Emulsie inj. i.v. lent
		Propofol	Propofol® Lipuro	Emulsie inj. i.v. și PEV

20.5. ANESTEZICE LOCALE *[Local anesthetics]* [Cod ATC: N 01 B]

Anestezicele locale determină o pierdere temporară a sensibilității dureroase pe o arie restrânsă, uneori cu păstrarea altor tipuri de sensibilitate (de exemplu, într-o anestezie superficială, sensibilitatea la presiune – care are receptori diferiți față de receptorii pentru durere – poate rămâne neafectată. Pot chiar determina paralizii musculare tranzitorii. Ele sunt indicate în intervenții chirurgicale și stomatologice cu o durată relativ scurtă. Există:

– **anestezie de contact (de suprafață)** prin stropirea sau pensularea unei zone cu un lichid anestezic.

În cursul secolului XX, cocaina ocupa un loc important în acest domeniu, realizând o anestezie de suprafață a unei zone mucoase prin pensularea ei. În perioada următoare s-a folosit anestezia de suprafață prin refrigerare, efectuându-se pulverizarea pe zona de intervenție cu clorură de etil (Kelen) care are un punct de evaporare foarte scăzut (12° C). Actualmente ambele substanțe sunt scoase din arsenalul terapeutic.

– **anestezie locală prin injectarea s.c.** a substanței în mai multe puncte (infiltrări) din zona supusă procedurii;

– **anestezie loco-regională prin infiltrarea** nervului senzitiv care servește o zonă mai întinsă.

În prezent, anestezia locală beneficiază de o gamă bogată de substanțe, dintre care o parte sunt prezentate în tabelul 20.6. O notă deosebită o reprezintă rahianestezia cu indicații în intervențiile chirurgicale din jumătatea inferioară a corpului. Cele mai utilizate anestezice locale:

~ **Lidocaină (Xilină).** Anestezic local de suprafață, infiltrație și conducere. *Ind.:* intervenții de durată relativ scurtă; sughiț persistent. Există fiole inj., spray folosit în stomatologie, chirurgie orală, ORL, endoscopie și alte proceduri

Tabelul 20.6. Anestezice locale și regionale

Grupa	Anestezicul	Indicații	Observații
Amide	Lidocaină (Xilină®): fiole ptr.injecții și infiltrații locale, spray, emplastru medicamentos	Intervenții de durată relativ scurtă: chirurgicale, stomatologice, ORL	Anestezic local de suprafață, infiltrație și conducere
	Bupivacaină: fiole ptr.injecții și infiltrații locale.	În chirurgia oftalmică, ptr. bronhoscopie	Latență și durată de acțiune mai mare decât lidocaina.
	Marcaine spinal® fiole ptr. intrarahidian	În rahianestezie	
Diverse	EMLA (eutectic mixture of local anesthetics) conține lidocaină + prilocaină sub formă de plasture sau cremă	Ptr. proceduri invazive de scurtă durată (injecții, puncții)	NU a mai apărut în ultimii ani în țara noastră

NOTĂ. Procaina (novocaina), în trecut mult utilizată ca anestezic local, NU mai figurează printre anestezice, apare ca o componentă importantă în produsele **Aslavital®** și **Gerovital H3®**, care sunt tonice, utilizate în special în geriatrie [→ cap. 28, § 28.2. MEDICAȚIA LA VÂRSTNICI]

instrumentale (anestezie de contact); emplastru medicamentos pentru nevralgia post-zona zoster. ***ATENȚIE***, a NU se confunda cu xilina – fiole pentru uz cardiologic, care este un antiaritmic clasa I B [→ cap.10.3] și se administrează i.v.

~ **Bupivacaină** (fiole pentru infiltrație). *Ind.:* anestezie de infiltrație inclusiv chirurgie oftalmică; bronhoscopie.

~ **Marcaine spinal** (fiole inj.) este de fapt tot bupivacaină dar destinată rahianesteziei.

20.6. PRODUSE ANTIMIGRENĂ *[Antimigrainous agentss]* [Cod ATC: N 02 C]

Migrena se manifestă prin crize dureroase intracraniene de o mare intensitate, cu o durată de cel puțin câteva ore, având caracter pulsatil, interesând jumătatea dreaptă sau stângă a craniului, exacerbate de zgomotele intense din apropiere și însoțite de vărsături. Uneori este precedată de manifestări premonitorii (aură) care constau din tulburări vizuale. Medicația antimigrenă include:

20.6.1. MEDICAMENTE INDICATE ÎN CRIZA ACUTĂ DE MIGRENĂ *[Drugs used in migraine attack]*

Agoniști selectivi ai receptorilor serotoninergici (5-HT$_1$):

~ **Sumatriptan (Imigran Dr** – comprimate orodispersabile). *Ind.* numai în criză. *Ctrind.* în HTA, cardiopatie ischemică, AVC.

~ **Rizatriptan (Maxalt®** – comprimate**).**

~ Cu rezultate discutabile se mai utilizează: proclorperazină (Emetiral); Algocalmin; metoclopramid; paracetamol; combinații ale acidului acetilsalicilic (ex.: antinevralgic); alte medicamente din grupa AINS (naproxen, indometacin)

NOTĂ. Produsul Cofedol (pe bază de ergotamină) NU mai figurează în nomenclatorul românesc al medicamentelor din ultimul an.

20.6.2. MEDICAMENTE PENTRU PROFILAXIA CRIZELOR DE MIGRENĂ *[Drugs used in migraine prophylaxis]*

Se utilizează:

~ **Propranolol:** β-blocant adrenergic neselectiv cu indicațiile principale în boli cardiovasculare, (HTA, stenoză valvulară pulmonară) dar și în stări de anxietate, în sindrom de abstinență la alcoolici, tremor esențial și profilaxia crizelor de migrenă.

~ β-blocante adrenergice selective: **atenolol, metoprolol.**

~ **Amitriptilină** (care de fapt este un antidepresiv)

~ **Verapamil** (care de fapt este blocant selectiv al canalelor de calciu cu efecte cardiace directe)

~ Din medicina alternativă: acupunctura.

20.7. MEDICAȚIA ANTISPASTICĂ (SPASMOLITICE) *[Antispasmodic agents]*

În cadrul durerilor de origine viscerală, în special în colici (intestinale, biliare, urinare, uterine) un rol important îl are spasmul (contractura involuntară, bruscă și intensă a musculaturii netede care aparține de peretele organelor cavitare sau tubulare afectate). Adeseori, pentru combaterea mai eficientă a durerii este necesară asocierea de spasmolitice la medicația analgezică. În funcție de mecanismul de acțiune, medicația spasmolitică se clasifică în 2 grupe:

20.7.1. ANTISPASTICE NEUROTROPE *[Neurotropic antispasmodic agents]*

În această categorie intră medicamentele anticolinergice cu efectul lor antimuscarinic (= parasimpatolitic). Ele acționează prin blocarea receptorilor muscarinici, spre exemplu la nivelul tubului digestiv, diminuând frecvența și intensitatea contracțiilor peristaltice. Inconvenientul utilizării medicamentelor antimuscarinice constă din reacțiile adverse anticolinergice: uscăciunea mucoaselor, scăderea secrețiilor bronșice și a activității ciliare din căile respiratorii, tahicardie, constipație, retenție acută de urină, midriază, cicloplegie, creșterea tensiunii intraoculare, fotofobie, scăderea acuității vizuale. Antispasticele neurotrope includ:

~ **atropina** și diverse derivate din belladonna (**Tinctura belladonnae**);

~ **butilscopolamina** (**Scobutil®**, **Scopantil®**);

~ **clidiniu** (asociat cu clordiazepoxid [un anxiolitic] în produsul **Epirax®**);

~ **fenpipramid** (asociat cu metamizol și pitofenonă în produsele **Algifen®** și **Piafen®**).

20.7.2. ANTISPASTICE MUSCULOTROPE *[Musculotropic antispasmodic agents]*

Sunt relaxante directe ale musculaturii netede.

~ **drotaverina** (**No-Spa®**) inhibitoare a enzimei fosfodiesteraza;

~ **papaverina**: alcaloid din opiu; are și acțiune vasodilatatoare asupra vaselor cerebrale și coronare; efect inhibitor asupra enzimei fosfodiesteraza;

~ **alverina** (intră, împreună cu simeticon, în componența produsului **Meteospasmyl®**);

~ **mebeverina (Colospasmin®)**;

~ uleiul de mentă.

21. MEDICAMENTE PENTRU BOLI NEUROLOGICE
[Drugs to treat neurologic disorders]

DEFINIȚII & EXPLICAȚII

Anticolinergice = agenți farmacologici care blochează structurile nervoase colinergice, adică acelea care au drept neurotransmițător acetilcolina. Aici se includ sinapsele din întreg sistemul parasimpatic și placa motorie terminală din mușchi (joncțiunea neuromusculară). Efectul medicamentelor anticolinergice este parasimpatolitic. Sunt anticolinergice: atropina, toți compușii pe bază de beladonă, butilscopolamina, substanțele ganglioplegice, curarizantele, trihexifenidil (Romparkin®), biperiden (Akineton®) – ultimele două aparțin medicației antiparkinsoniene.

Anticolinesterazice = agenți farmacologici care inhibă producerea colinesterazei (enzima care, prin scindarea moleculei de acetilcolină, menține acest neurotransmițător în limite fiziologice). Anticolinesterazicele favorizează astfel, până la forme patologice, manifestările sistemului parasimpatic (unde neurotransmițătorul este exclusiv acetilcolina). Medicamentele anticolinesterazice produc deci efect parasimpatomimetic intens. Din grupa lor fac parte:
– inhibitori reversibili ai colinesterazei (neostigmin = Miostin®), utilizați în scop medical și
– inhibitori ireversibili ai colinesterazei utilizați pentru toxicitatea lor: pe de o parte insecto-fungicide organo-fosforate de tip parathion, ecatox etc. și pe de altă parte gazele toxice de luptă neuroparalitice (sarin, soman, tabun), folosite în scop militar, de exterminare.

Bradikinezie = dificultate și lentoare în efectuarea actelor motorii voluntare, fără a exista vreo paralizie sau pareză, deci fără vreo leziune de-a lungul celor două fascicule corticospinale (fasciculul piramidal încrucișat și fasciculul piramidal direct) care conduc motilitatea voluntară.

Convulsii = crize de contracturi musculare involuntare, tonice și/sau clonice, parțiale sau generalizate, însoțite – în formele generalizate – de pierderea temporară a conștienței.

DOPA = dihidroxifenilalanină = aminoacid aromatic format în organism prin oxidarea aminoacidului natural fenilalanina. Este un precursor al catecolaminelor (adică al noradrenalinei, adrenalinei și dopaminei)

Electroencefalogramă (EEG) = înregistrarea grafică, sub forma unor curbe, a curenților electrici de la nivelul scoarței cerebrale, prin amplasarea de electrozi în diferite puncte ale calotei craniene.

Epilepsie = mal comițial = comițialitate → în text § 21.1.1.

Mioclonii = spasme musculare de scurtă durată, asemănătoare șocurilor provocate, (prin diferite excitații) la nivelul unui mușchi sau unei grupe de mușchi.

Sindrom Ménière = vertij Ménière = patologie a urechii interne (labirintul membranos) manifestată prin ameteli (vertij), surditate de percepție, acufene (zgomote fără substrat real), greață, vărsături.

Sindrom vestibular = patologie a analizatorului vestibular manifestată prin vertij, greață, vărsături, nistagmus, tulburări de echilibru.

Tonus postural = starea de semicontractură (involuntară) a unor grupe musculare, datorită cărora corpul își menține o anumită poziție.

* * *

21.1. MEDICAȚIA ANTIEPILEPTICĂ
[Antiepileptic agents] [Cod ATC: N 03]

21.1.1. PATOGENIA ȘI FORMELE CLINICE ALE EPILEPSIEI
[Pathogenesis and clinical types of epilepsy]

Epilepsia (mal comițial) este o boală cronică a scoarței cerebrale, caracterizată prin crize paroxistice de manifestări motorii, psihice, senzoriale etc., datorate unor descărcări brutale și intense de influx nervos (cel mai frecvent este influx motor, manifestat sub formă de convulsii), din partea unor grupe de neuroni corticali. Accesele sunt însoțite întotdeauna de modificări importante ale activității electrice a scoarței cerebrale Topografia grupelor neuronale implicate este cea care determină forma de epilepsie. În perioadele intercritice, bolnavul de regulă nu prezintă nici un fel de manifestări neurologice, concludentă fiind în acest caz numai electroencefalograma (EEG).

Un rol deosebit în tratamentul epilepsiei îl are cunoașterea neurotransmițătorilor din SNC și a acțiunii lor asupra receptorilor postsinaptici de la nivelul emisferelor cerebrale. Interesează, pentru efectul terapeutic, cei cu efect inhibitor asupra sinapselor neuronilor corticali. Din această categorie

Tabelul 21.1 Clasificarea (simplificată) a epilepsiei și unele opțiuni referitoare la medicație

Tipuri de epilepsie	Forme clinice	Entități morbide	Caracteristici clinice și EEG	Medicamente indicate: I = de primă intenție; II = de a doua alegere; III = de a treia alegere
Epilepsia focală (parțială, localizată) și sindroame convulsive localizate	Epilepsia parțială idiopatică cu debut dependent de vârstă	Epilepsia benignă din copilărie	Crize nocturne. Vindecare la 15 ani. EEG: vârfuri-undă în aria centrotemporală	II: fenobarbital
		Epilepsia din copilărie cu paroxisme occipitale	EEG: vârfuri-undă în aria occipitală	
	Epilepsia parțială simptomatică	Epilepsia parțială continuă progresivă din copilărie (sindrom Kojevnikov)	Alternează crize de contracturi localizate fără pierderea cunoștinței cu mari atacuri epileptice.	I: carbamazepin II: asociere cu lamotrigin III: asociere cu acid valproic sau cu fenitoin
		Epilepsia parțială simptomatică	Cauze: anomalii congenitale cerebrale; leziuni traumatice, infecțioase, vasculare, tumorale, degenerative. Este mai frecventă la adulți.	I: carbamazepin II: acid valproic, fenitoin, fenobarbital
	Epilepsia temporală	Epilepsia psihomotorie	Alterarea conștienței, a memoriei, a limbajului. Apar mișcări automate (automatisme motorii, dromomanie), halucinații senzoriale, tulburări vegetative.	I: carbamazepin II: fenitoin
	Epilepsia parțială criptogenetică			I: carbamazepin II: gabapentin
Epilepsia generalizată idiopatică și sindroame convulsive generalizate	Epilepsia generalizată idiopatică (esențială) cu debut dependent de vârstă	Epilepsia mioclonică benignă a sugarului	Contracții musculare bruște, nesistematizate, repetate la intervale variabile.	
		Epilepsia mioclonică juvenilă (mic rău impulsiv)		I: acid valproic II: etosuximid + acid valproic
		Crizele de absență ale copilului (mic rău epileptic = *petit mal*)	Crize scurte de pierderea stării de conștiență, fără cădere, fără contracturi musculare.	I: etosuxisimid II: acid valproic

(continuare în pagina următoare)

Tabelul 21.1. *(continuare)*

Tipuri de epilepsie	Forme clinice		Entități morbide	Caracteristici clinice și EEG	Medicamente indicate: I = de primă intenție; II = de a doua alegere; III = de a treia alegere
Epilepsia generalizată idiopatică și sindroame convulsive generalizate *(continuare)*	Crize de mare rău epileptic (= *grand mal*) generalizate primar (epilepsia majoră)		Constau din aură, urmată de pierderea conștienței și faza de contractură tonică generalizată, apoi de contracții clonice repetate. Se termină cu faza de relaxare. EEG: aspect de vârfuri-undă.		I: acid valproic II: carbamazepin III: fenobarbital; fenitoin
	Crize de mare rău epileptic generalizate secundar *(= grand mal focal)*				I: carbamazepin II: asociere cu lamotrigin III: asociere cu acid valproic sau cu fenitoin
	Crize precipitate prin stimuli specifici		Epilepsia „fotogenă"	Produsă de stimuli luminoși cu variațiuni mari și rapide ale intensității (ex.: televizorul alb-negru)	
	Epilepsia generalizată simptomatică		Cauze cunoscute	Cauze traumatice, infecțioase, tumorale, vasculare, degenerative.	
	Sindroame particulare	Spasme infantile (sindrom West)	Apare la copii sub formă de tic „*salaam*". Este o encefalopatie mioclonică infantilă cu hipsaritmie.		I: nitrazepam sau acid valproic; ACTH (Synachten Depot®) II: clonazepam III: piridoxină = vitamina B6
		Sindromul Lennox-Gastaut (*petit mal* variant)	Apare la copii: crize generalizate tonice, alternând cu absențe; deficit intelectual. EEG: vârfuri-unde lente difuze		I: acid valproic II: în convulsii severe: clonazepam, fenobarbital sau fenitoin ± carbamazepin
		Epilepsia akinetică	Crizele constau din pierderea cunoștinței, cădere și imobilitate dar fără contracturi musculare.		I: acid valproic II: etosuximid + acid valproic sau clonazepam
Epilepsii cu origine nedeterminată (focală sau generalizată)	Epilepsia mioclonică severă a copilului				I: acid valproic II: clonazepam
	Afazia epileptică câștigată (sindrom Landau-Kleffner)				
Sindroame speciale	Convulsiile febrile ale copilului mic		Apar la vârste între 6 luni și 3 ani, la începutul unui episod febril care trebuie să depășească 38,5° și în absența oricăror tulburări neurologice obiective sau a vreunei modificări metabolice. Se pot repeta până la vârsta de 5 ani.		În criza convulsivă: diazepam i.v. lent sau Diazepam-Desitin intrarectal Tratament de fond: fenobarbital

face parte acidul gamma-aminobutiric (GABA), un neurotransmițător important de la nivelul scoarței cerebrale.[→ cap.4 – FARMACODINAMIE ȘI FARMACOLOGIE MOLECULARĂ § 4.4]. Un rol asemănător îndeplinesc: dopamina, care acționează asupra receptorilor dopaminergici și serotonina (5 hidroxitriptamina = 5-HT) care acționează asupra receptorilor serotoninergici 5-HT_1 și 5-HT_2. O acțiune opusă, de excitație, o au receptorii glutamici, care, pentru obținerea efectului terapeutic, impun blocarea prin diferite medicamente antiepileptice. Astfel, fenobarbitalul acționează prin creșterea nivelului de GABA și blocarea canalelor de sodiu, dar nu are efect asupra receptorului glutamic; fenitoina are efect doar prin blocarea receptorilor glutamici; carbamazepina acționează doar prin blocarea canalelor de sodiu; acidul valproic prin stimularea GABA și blocarea canalelor de sodiu; lamotrigin numai prin blocarea canalelor de sodiu; gabapentin prin stimularea GABA.

Clasificarea modernă a epilepsiei („*mal comițial*") folosește criterii combinate, în primul rând clinice, completate apoi cu cele electroencefalografice. O clasificare simplificată a epilepsiei, cu unele opțiuni privind alegerea medicamentelor → Tabelul 21.1.

Un rol deosebit în tratamentul epilepsiei îl are cunoașterea neurotransmițătorilor din SNC și a acțiunii lor asupra receptorilor postsinaptici de la nivelul emisferelor cerebrale. Interesează, pentru efectul terapeutic, cei cu efect inhibitor asupra neuronilor corticali. Din această categorie face parte acidul gamma-aminobutiric (GABA), un neurotransmițător important de la nivelul scoarței cerebrale.Un rol asemănător îl are dopamina, care acționează asupra receptorilor dopaminergici și serotonina (5 hidroxitriptamina = 5-HT) care acționează asupra receptorilor serotoninergici 5-HT_1 și 5-HT_2. O acțiune opusă, de excitație, o au receptorii glutamici, care, pentru obținerea efectului terapeutic, impun blocarea prin diferite medicamente antiepileptice. Astfel, fenobarbitalul acționează prin creșterea nivelului de GABA și blocarea canalelor de sodiu, dar nu are efect asupra receptorului glutamic; fenitoina are efect doar prin blocarea receptorilor glutamici; carbamazepina acționează doar prin blocarea canalelor de sodiu; acidul valproic prin stimularea GABA și blocarea canalelor de sodiu; lamotrigin numai prin blocarea canalelor de sodiu; gabapentin prin stimularea GABA.

21.1.2. CLASIFICAREA MEDICAMENTELOR ANTIEPILEPTICE

[Antiepileptic drugs classification] [Cod ATC: N 03]

Medicația de fond a epilepsiei include:

~ antiepileptice de ordinul I (de primă alegere), care pot asigura de la început și singure controlul crizelor (în acest caz este o monoterapie);

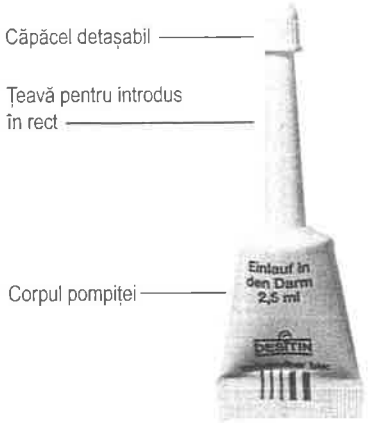


Fig. 21.1. Pompiță cu Diazepam-Desitin pentru introducerea intrarectală a medicamentului

~ antiepileptice de ordinul II (de a doua alegere), care se asociază celor dintâi sau le înlocuiesc în caz de intoleranță;

~ antiepileptice de ordinul III, care se adaugă ulterior numai în caz de nevoie și suplimentează cura de tratament.

De notat că pentru unele forme de epilepsie un medicament poate fi de primă alegere (se încadrează în ordinul I), iar pentru alte forme, același medicament se poate situa în ordinul II. Din acest motiv vom face clasificarea antiepilepticelor după structura lor chimică [→ Tabelul], cu menționarea principalelor caracteristici.

În domeniul epilepsiei, mai jos este descrisă medicația utilizată în terapia de fond a acestei boli, terapie cu o durată de circa 4-5 ani.

21.1.2.1. Derivați de acizi grași

~ **Acid valproic (Convulex®, Depakine®, Orfiril®)** – comprimate filmate gastrorezistente, miniplicuri cu minicomprimate cu eliberare prelungită, sirop (forma solubilă este valproat de sodiu). Acționează prin creșterea concentrației presinaptice a acidului gamaaminobutiric [GABA → cap.4 § 4.4. NEUROTRANSMIȚĂTORII]. *Ind.* Este antiepilepticul cu cea mai largă utilizare, situându-se ca primă intenție în tratamentul de fond al crizelor de mare rău epileptic din epilepsia generalizată, în epilepsia secundar generalizată, în epilepsia generalizată cu convulsii mioclonice; în micul rău epileptic

Tabelul 21.2. Medicația antiepileptică

Grupa chimică	D.C.I.	Denumiri comerciale	Indicații	Reacții adverse principale
Derivați de acizi grași	Acid valproic (valproat de sodiu)	Convulex® (capsule, sirop); Depakine® (compr. filmate, sirop, granule cu eliberare prelungită, fiole ptr. i.v. și PEV) Orfiril® (sirop, comprimate, capsule); Petilin® (comprimate filmate)	Crize de mare rău epileptic (epilepsia majoră); crize mioclonice; convulsii parțiale; crize akinetice; spasme infantile; crize de absență atipice	Astenie; LES; alopecie; edeme; dureri epigastrice; vărsături; disfuncții hepatice; enurezis; cefalee; somnolență; confuzii; tremurături; parestezii; spasme musculare; leucopenie; trombocitopenie; fenomene hemoragice
Barbiturice	Fenobarbital	Fenobarbital; Luminal (compr., fiole ptr. i.m.)	Crize de mare rău epileptic; convulsii parțiale	Erupții alergice; somnolență
Benzodiazepine	Clonazepam	Rivotril® (comprimate)	Convulsii mioclonice; convulsii parțiale; crize akinetice; absențe; spasme infantile.	Oboseală; depresie respiratorie; incontinență urinară; somnolență; ataxie; tulburări de comportament; tulburări de coordonare; tulburări vizuale.
	Diazepam	Diazepam (compr., fiole ptr i.m. și i.v. lent); Diazepam-Desitin (sol. rectală preambalată în tuburi ptr. clismă)	Medicament de urgență în starea de rău epileptic (rău convulsiv). NU face parte din tratamentul de fond al epilepsiei. Anxiolitic.	Oboseală; insuficiență respiratorie până la apnee; hipotensiune arterială; constipație; icter; somnolență; tulburări de vedere; scăderea libidoului.
Derivați de carboxamidă	Carbamazepină	Carbamazepin; Finlepsin®; Neurotop®; Stazepine®.	Crize de mare rău epileptic (epilepsia majoră); crize tonico-clonice generalizate secundar; convulsii parțiale.	Febră; edeme; sindrom Stevens-Johnson; astenie; mialgii; erupții alergice; artralgii; adenopatii; fibroză pulmonară; tromboflebite; bradicardie.

(continuare în pagina următoare)

Tabelul 21.2. *(continuare)*

Grupa chimică	D.C.I.	Denumiri comerciale	Indicații	Reacții adverse principale
Derivați de carboxamidă *(continuare)*	Carbamazepină *(continuare)*	Tegretol® (toate sunt sub formă de compr.); Timonil® (compr. și sirop de uz pediatric)		HTA; gingivită; dureri abdominale; vărsături; diaree; hepatomegalie; icter; disurie; hematurie; cefalee; amețeli; somnolență; confuzii; parestezii; nistagmus; anemie; leucopenie; trombocitopenie; hipocalcemie; scăderea libidoului.
	Oxcarbazepină	Trileptal® (compr. filmate)	Crize tonico-clonice generalizate secundar; convulsii parțiale.	Erupții alergice; astenie; amețeli; cefalee; somnolență; vărsături; dureri abdominale; diaree sau constipație
Derivați de hidantoină	Difenilhidantoină	Fenitoin (comprimate); Phenhydan® (fiole inj.)	Crize de mare rău epileptic; epilepsia psihomotorie; consolidarea stării de revenire postcriză	Erupții alergice; LES; osteomalacie; gingivită hipertrofică; epigastralgii; vărsături; icter colestatic; somolență; cefalee; vertij; diplopie; anemie; leucopenie; trombocitopenie.
Derivați de succinimide	Etosuximid	Petinimid® (capsule, sirop)	Micul rău epileptic (epilepsia minoră)	Urticarie; anorexie; greață; fenomene de tip parkinsonian; anemie; leucopenie; trombocitopenie.
Diverse alte antiepileptice	Lamotrigin	Lamotrigin (compr.); Epimil®; Lamictal® (comprimate)	Crize tonico-clonice generalizate secundar; convulsii parțiale.	Amețeli; cefalee; ataxie; diplopie; tulburări de comportament; vărsături.
	Gabapentin	Gabagamma® (caps.); Neurontin® (capsule)	Convulsii parțiale (asociat altor antiepileptice)	Astenie; amețeli; somnolență; ataxie; vărsături.
	Lacosamid	Vimpat® (compr. filmate, sirop, flac. cu sol. perfuzabilă)	Crize convulsive parțiale, cu sau fără generalizare secundară	Obs.: indicat numai de la vârsta de 16 ani.

cu absențe atipice (adică însoțite și de manifestări motorii), în epilepsia parțială idiopatică și cea simptomatică; în crize maniacale cu tulburări bipolare. *Reacții adverse* toxice hepatice, pancreatice; diaree, vărsături, erupții cutanate [Detalii → cap. 30 § 30.2 REACȚII ADVERSE. (EFECTE SECUNDARE) ALE MEDICAMENTELOR].

21.1.2.2. Barbiturice

~ **Fenobarbital** (comprimate). În trecut a fost considerat antiepilepticul de bază; în prezent, datorită noilor produse, a devenit antiepileptic de ordinul II, fiind rare cazurile în care este administrat ca monoterapie antiepileptică (ex.: convulsiile febrile recurente la copii). *Ind.*: ca tratament de fond, antiepileptic de ordinul II în crize epileptice parțiale; de ordinul III în crizele de mare rău epileptic.; ordinul I la copii, în convulsii febrile recurente. ***MARE ATENȚIE***, forma injectabilă se administrează numai i.m., fiind livrată în soluție uleioasă.

~ **Tiopental sodic (Pentotal** – pulbere ptr. sol. injectabilă i.v.) este un barbituric care acționează ca anestezic general cu efect rapid. Utilizat pentru obținerea comei induse și ca adjuvant în crize convulsive prelungite de diverse etiologii (stări de rău convulsiv, inclusiv cele epileptice) el totuși NU aparține clasei de medicamente antiepileptice de fond.

21.1.2.3. Benzodiazepine

~ **Clonazepam (Rivotril**® – comprimate) are *indicații* multiple la adulți și copii: crize generalizate de mare rău epileptic, absențe tipice din micul rău epileptic, absențe atipice, convulsii focale, convulsii mioclonice, crize akinetice, spasme infantile.

~ **Diazepam** (comprimate, soluție rectală, comprimate) aparținând grupei tranchilizantelor (medicamente anxiolitice), NU face parte din medicația antiepileptică de fond dar fiind și anticonvulsivant este *indicat* pentru oprirea crizelor prelungite cu stare de rău epileptic (rău convulsivant) precum și pentru curmarea crizelor convulsive de orice etiologie la copil.

21.1.2.4. Derivați de carboxamidă

~ **Carbamazepină (Finlepsin**®, **Tegretol**®, **Timonil**® – compr. cu eliberare prelungită, suspensie orală). Are o largă întrebuințare, fiind indicat în epilepsia majoră, epilepsia temporală (psihomotorie), epilepsia parțială idiopatică și cea simptomatică, crize de agitație maniacală rezistente la compușii de litiu. *Reacții adverse* → cap.30, § 30.2. REACȚII ADVERSE PRIN EFECTE TOXICE.

~ **Oxcarbazepină (Trileptal**® – comprimate filmate). Fiind un blocant al canalelor de sodiu, stabilizează membranele neuronale hiperexcitate în mod

patologic și diminuă propagarea impulsurilor sinaptice. *Ind.*: epilepsia parțială (focală) cu sau fără convulsii tonico-clonice generalizate secundar. *R.adv.*: nervoase, digestive, hiponatremie.

21.1.2.5. Derivați de hidantoină

~ **Difenilhidantoină (Fenitoină** – comprimate; **Phenhydan** – fiole ptr. inj.i.m., i.v.). Forma orală este indicată în crize de mare rău epileptic (opțiune de ordinul III) și în epilepsia psihomotorie. Forma injectabilă în starea de rău epileptic (rău convulsivant).

21.1.2.6. Derivați de succinimidă

~ **Etosuximid (Petinimid**®) – capsule moi. *Indicat* în micul rău epileptic (crize de absență tipice, adică neînsoțite de manifestări motorii).

21.1.2.7. Alte antiepileptice

~ **Lamotrigin (Lamictal**® **– comprimate).** Acționează inhibând eliberarea glutamatului, neurotransmițător excitant la nivelul sinapselor (acțiune în parte asemănătoare cu a gabapentinei care este analog competitiv al unui alt neurotransmițător). *Ind:* convulsii parțiale (focale); convulsii tonico-clonice generalizate secundar. Crize de agitație maniacală.

~ **Gabapentin (Gabagamma**®, **Gabaran**®) – capsule. Este analog al neurotransmițătorului GABA, interferând cu transmiterea stimulilor nociceptivi. Adjuvant în epilepsia focală a adultului. Analgezic cu acțiune puternică în durerile de cauză neuropată [→ cap. 20 – ANALGEZICE ȘI ANESTEZICE]

21.1.3. REGULI ȘI MĂSURI DE PRECAUȚIE ÎN TRATAMENTUL ANTIEPILEPTIC *[Rules and caution during antiepileptic treatment]*

1. Se începe cu un singur medicament antiepileptic și anume cu cel corespunzător tipului de epilepsie diagnosticat și considerat de primă intenție (= de ordinul I).

2. Medicamentul se administrează zilnic, fără nici o pauză și se împarte în mai multe prize zilnice, conform indicațiilor din prospectul însoțitor sau recomandărilor medicului curant.

ATENȚIE, întreruperea pentru o zi-două a tratamentului poate duce la reapariția unor crize.

3. Doza inițială va fi cea mai mică doză eficace și NU doza maximă.

4. Doza se poate crește treptat în cursul tratamentului, însă fără a depăși doza maximă permisă.

5. În caz de reapariție a fenomenelor de epilepsie, se asociază al doilea medicament antiepileptic, adecvat formei de epilepsie tratată.

6. Dacă se produc reacții adverse importante, poate fi necesară înlocuirea medicamentului cu un alt antiepileptic. Această operațiune se face progresiv, în decurs de 2-3 săptămâni, scăzând treptat doza medicamentului ce urmează a fi scos și crescând treptat doza celui nou introdus.

7. Periodic, bolnavul se va prezenta la cabinetul de specialitate conform recomandărilor primite, pentru control clinic și al EEG.

8. Pe toată durata tratamentului (3-5 ani), orice persoană care urmează tratament antiepileptic va fi monitorizată pentru a surprinde din timp apariția unor eventuale reacții adverse. Se vor face – la intervalele stabilite de medicul specialist – hemograma, examenul de urină, unele probe de biochimie a serului (uree, creatininemie, AST, ALT, glicemie). Reamintim că reacțiile adverse ale medicației antiepileptice sunt foarte numeroase și unele de o mare gravitate [→ cap. 30. REACȚII ADVERSE (EFECTE SECUNDARE) ALE MEDICAMENTELOR].

9. În anumite cazuri poate fi necesară determinarea concentrației serice a unui medicament antiepileptic. Există anumite valori-limită ale eficienței fără apariția de fenomene toxice, valori față de care NU sunt permise abateri în plus sau în minus.

10. Suprimarea definitivă a oricărei medicații antiepileptice NU se face brusc, ci scăzând treptat doza în decurs de 2-3 săptămâni.

21.1.4. TRATAMENTUL DE URGENȚĂ AL UNEI CRIZE EPILEPTICE GENERALIZATE («*GRAND MAL*») și AL STĂRII DE RĂU EPILEPTIC *[Emergency treatment of a generalized epileptic attack]*

a) Măsuri de protejare a bolnavului împotriva eventualelor accidente: îndepărtarea de sursele de foc, de lichide fierbinți, de trecerile pentru autovehicule etc.
b) Evitarea riscului de înghițire a limbii sau de aspirație a unui eventual lichid de vărsătură (pericol de asfixie!). Se va pune bolnavul în poziție de decubit lateral.
c) ***ATENȚIE***, în oricare criză epileptică, însoțită de pierderea cunoștinței sau chiar numai de o stare de obnubilare, este ***STRICT INTERZISĂ*** orice administrare pe gură de medicamente, lichide, sedative, tonice etc., existând pericolul de aspirație de corp străin cu asfixie mortală!
d) Excitarea bolnavului prin zguduire, pălmuire, ciupire, țipete etc., NU au alt efect decât prelungirea perioadei de contracturi musculare.
e) În crizele convulsive prelungite și în starea de rău epileptic se administrează diazepam i.v. lent sau intrarectal ori propofol i.v. lent, la acesta din urmă doar

cu asigurarea monitorizării respirației și circulației, precum și a unui suport ventilator.

21.2. MEDICAȚIA ANTIPARKINSONIANĂ *[Antiparkinsonian agents]* [Cod ATC: N 04]

Boala Parkinson este rezultatul leziunilor degenerative apărute în corpii striați (care fac parte din nucleii diencefalici de la baza emisferelor cerebrale) și în alți centri extrapiramidali (locus niger etc.). Principalul mecanism biochimic al afecțiunii este deficitul secreției de dopamină (catecolamină cu funcție de neurotransmițător în sinapse din sistemul extrapiramidal, din sistemul limbic și din hipotalamus care realizează tipul de transmisie dopaminergică [→ cap. 4, § 4.4. NEUROTRANSMIȚĂTORII]). Boala debutează după vârsta de 50 de ani și are evoluție progresivă, durând ani îndelungați. Sunt caracteristice tulburările motorii de tip extrapiramidal: rigiditate, bradikinezie, tremurături neintenționale ale extremităților, dificultăți de mers, pierderea tonusului postural, lipsa mimicii feței, vorbire monotonă. În afara bolii Parkinson propriu-zise există un sindrom parkinsonian postencefalitic și după unele medicamente (după trimetazidină = Preductal® – medicament utilizat în angina pectorală stabilă).

Medicația antiparkinsoniană cuprinde două grupe principale: anticolinergice și dopaminergice.

21.2.1. ANTICOLINERGICE *[Anticholinergic agents]* [Cod ATC: N 04 A]

Aceste medicamente acționează blocând efectele acetilcolinei, având deci acțiune parasimpatolitică. Diminuează rigiditatea musculară, combătând spasmele. Sunt contraindicate în glaucom și în hipertrofia de prostată (unde blochează actul micțiunii care este condus de sistemul parasimpatic). Preparate disponibile:

~ **Trihexafenidil (Romparkin** – comprimate), cu rezultate mai slabe asupra bradikineziei și tremurăturilor neintenționale; eficient mai ales în parkinsonismul postencefalitic.

~ **Biperiden (Akineton®** – comprimate), anticolinergic central și periferic.

21.2.2. DOPAMINERGICE *[Dopaminergic agents]* [Cod ATC: N 04 B]

Acționează ca medicație substitutivă, deoarece în boala Parkinson există o importantă scădere a nivelului de dopamină, care are funcția de neurotransmițător în sinapse din centrii nervoși superiori.

21.2.2.1. DOPA și derivați

~ **Levodopa** – comprimate

~ Asociații conținând **levodopa + carbidopa** sau **levodopa + benserazidă.** Substanțele asociate sunt inhibitoare ale DOPA-decarboxilazei, potențând astfel efectul DOPA.

21.2.2.2. Agoniști dopaminici

~ **Bromocriptină (Brocriptin** – drajeuri). Este de fapt un inhibitor al secreției de prolactină (hormon polipeptidic secretat de hipofiza anterioară și care are ca efect declanșarea și menținerea secreției lactate a glandelor mamare pe toată perioada alăptării). Fiind agonist dopaminergic are *indicații* și în boala Parkinson.

~ **Pramipexol (Mirapexin®** – compr. cu eliberare prelungită). Agonist dopaminergic, utilizat în stadiul inițial ca monoterapie iar în stadiile avansate asociat cu levodopa.

21.2.2.3. Derivați de adamantan

~ **Amantadina (Viregyt –K®** – capsule). Este un antivirotic *ind.* în gripa cu *Myxovirus influenzae* tip A dar favorizând sinteza presinaptică și eliberarea dopaminei este utilizat și în boala Parkinson în asociere cu levodopa.

21.2.2.4. Inhibitori ai monoaminooxidazei tip B

~ **Selegilin (Selegos®** – comprimate). Este un inhibitor selectiv al monoaminooxidazei tip B (aceasta are acțiunea de degradare a dopaminei din centrii cerebrali). În schemele terapeutice se folosește asocierea selegilin + levodopa + un inhibitor al DOPA-decarboxilazei.

21.3. MEDICAȚIA ANTIVERTIGO
[Antivertigo agents] [Cod ATC: N 07 C]

Crizele de vertigo (senzație de rotire a propriei persoane sau de rotire a obiectelor din jur) pot surveni în sindromul Ménière, în tulburări circulatorii cerebrale (AVC), în sindromul vestibular, în migrenă, în răul de mișcare și răul de înălțime.

~ **Betahistină (Vertimed** – comprimate) acționează prin creșterea debitului sanguine în arterele labirintice. *Ind.*: sindrom vestibular, vertij Ménière.

~ **Cinarizină (Stugeron®** – comprimate). Blocant al canalelor de calciu cu inhibarea contracțiilor musculaturii netede și efect arteriolo-dilatator.. *Ind.*:

sindrom labirintic, tulburări vasculare cerebrale, sindrom Ménière, tulburări ale circulației periferice tip sindrom Raynaud, rău de mișcare; profilaxia crizelor de migrenă.

22. MEDICAȚIA PSIHOTROPĂ
[Antipsychotic agents]

DEFINIȚII & EXPLICAȚII

Analeptic = medicament care restabilește forța activității și stimulează anumite funcții.

Criză maniacală = stare psihopatologică reversibilă, caracterizată prin agitație psihomotorie, dispoziție euforică sau agresivă nejustificată, fugă de idei, hiperactivitate dezordonată, gesticulație accentuată, logoree uneori incoerentă, toate putând fi asociate cu delir sau confuzie.

Demență = deteriorare generală, progresivă și ireversibilă a funcțiilor psihice, ducând treptat la pierderea capacității intelectuale, a valorii sociale și a personalității, la imposibilitatea adaptării în mediu, la dispariția capacității de a dobândi cunoștințe noi și de a folosi experiența acumulată în trecut.

Efect bipolar (al unui medicament psihotrop) = efect de ameliorare care se exercită atât asupra simptomelor pozitive ale unei boli psihice (agitație, delir, agresivitate, halucinații etc.) cât și asupra celor negative (mutism, depresie, stupoare, negativism etc.)

Epifiza = glanda pineală = glandă endocrină nepereche, situată deasupra colicului cvadrigemeni superiori. Se află cuprinsă în masa encefalului, între cele 2 emisfere, fiind parte a epitalamusului. Este responsabilă pentru secreția unor hormoni, printre care melatonina, produsă numai în condiții de întuneric și care are rol în desfășurarea ritmului circadian. În copilărie, epifiza are un volum relativ mare însă – odată cu vârsta – glanda se micșorează, devenind foarte puțin activă la maturitate.

Euforie = bună dispoziție exagerată, disproporționată în raport cu motivația ei, deobicei manifestată zgomotos (ex.: în alcoolismul acut = beție).

Manie → criză maniacală

Nootrop = medicament care acționează asupra funcțiilor intelectuale, stimulându-le.

Receptorii D_2 = receptori dopaminergici care inhibă transmiterea impulsurilor nervoase în ganglionii simpatici; Acționând asupra membranei presinaptice,

blochează eliberarea noradrenalinei (care este neurotransmițătorul de la acest nivel).

Receptorii 5-HT_2 = O subfamilie de receptori ai serotoninei (= 5-hidroxitriptamina = 5-HT) care leagă serotonina neurotransmițătoare endogenă.

Receptorii histaminici H_1: Histamina, amină biogenă, acționează asupra a trei tipuri de receptori specifici: receptorii H_1 prin care provoacă vasodilatație periferică și bronhoconstricție (= bronhospasm); receptorii H_2 prin care provoacă hipersecreție gastrică; receptorii H_3 sunt autoreceptori presinaptici cu funcție inhibitoare asupra unor sinapse histaminergice din SNC.

Ritm circadian = alternanța activităților biologice în decurs de 24 de ore (ex.: alternanța veghe-somn).

Sindromul ADHD = attention deficite / hyperactivity disorder = modificare de comportament întâlnită la copiii de vârstă școlară și la adolescenți, putându-se continua și la vârsta adultă, în care persoana afectată nu se poate concentra la o problemă sau la o discuție, este continuu într-o stare de neastâmpăr, executând tot timpul mișcări fără legătură cu situația în care se află și fără vreo finalitate anume, deranjând astfel pe cei din jur. De notat că intelectul este normal dar școlarizarea prezintă dificultăți din cauza imposibilității de concentrare și a neatenției permanente a pacientului.

* * *

Prin **medicație psihotropă** se înțelege totalitatea substanțelor care influențează starea psihică. Aceste substanțe se grupează în trei mari clase [→ Tabelul 22.1]:

psiholeptice, având efecte de calmare, de liniștire sau efect hipnotic (de inducere a somnului);

psihoanaleptice, care au acțiunea inversă, de stimulare și tonifiere a stării psihice;

substanțe anti-demență.

22.1. MEDICAMENTE PSIHOLEPTICE
[Psycholeptic agents] [Cod ATC: N 05]

Substanțele din această clasă sunt deprimante centrale, având efecte de calmare, de liniștire sau de inducere a somnului (acțiune hipnotică). Ele se subîmpart în:

neuroleptice (antipsihotice) tipice și atipice;

anxiolitice (tranchilizante);
hipnotice și sedative.

22.1.1. ANTIPSIHOTICE (NEUROLEPTICE) *[Neuroleptic agents]*

[Cod ATC: N 05 A]

Antipsihoticele acționează prin blocarea diferiților receptori ai sistemului nervos central, reducând efectul unor neurotransmițători (ex. al dopaminei prin blocarea receptorilor dopaminergici). Rezultatele obținute constau în: diminuarea gândirii dezorganizate și paranoide; un răspuns mai bun la psihoterapie; creșterea nivelului de activitate a bolnavilor cu tendință la izolare; modificarea comportamentelor bizare; reducerea ideilor delirante, a halucinațiilor și a confuziei mintale; diminuarea agitației psihomotorii. De notat că NU au și acțiune hipnotică (nu provoacă somn).

Ind.: schizofrenie; faza maniacală din cursul afecțiunilor bipolare; stări de agitație psihomotorie; deliruri; sindroame organice cu afectare cerebrală; psihoze halucinatorii; psihoze toxice; psihoze senile; anxietatea severă la alcoolicii cronici și la toxicomani; nevroze.

Antipsihoticele se impart în două grupe: antipsihotice tipice (convenționale) și antipsihotice atipice. Dintre cele atipice, unele au proprietatea de a acționa asupra manifestărilor bipolare din anumite psihoze, adică acele manifestări care se situează la extreme: pe deoparte simptome negative (adinamie, lipsă de reactivitate, pasivitate, negativism, izolare, stare de depresie) iar pe de altă parte simptome pozitive (crize maniacale, agitație, furie, ostilitate, halucinații, agresivitate, logoree, reacții impulsive etc.)

22.1.1.1. Antipsihotice tipice (convenționale)

Dintre ele trebuie cunoscute:

~ **Levomepromazin** (comprimate) este o fenotiazină care poate fi administrată și la copii, și la bătrâni. *Ind.*: stări de agitație psihomotorie cu halucinații, delir cronic, psihoze senile.

~ **Proclorperazina (Emetiral** – comprimate, supozitoare) are efecte antipsihotice asemănătoare clorpromazinei (adică diminuează stările de agitație, delirul, halucinațiile) dar este în plus antiemetic. Alte *indicații* (în afara celor de antipsihotic): rău de mișcare; crize migrenoase; sindrom vertiginous; vărsături de orice etiologie.

~ **Haloperidol (Haldol®)** poate fi administrat oral (comprimate, soluție orală în picături) sau injectabil i.m. și i.v.. *Ind.:* stări de agitație, agresivitate, crize maniacale, halucinații în cursul schizofreniei sau al psihozei maniaco-depresive precum și în anumite psihonevroze. *R.adv.:* stări depresive; hipotensiune arterială; sindrom parkinsonian. *Ctrind.*: stări de depresie.

~ **Flupentixol (Fluanxol Depot®** – fiole inj. i.m. profund, intrafesier). Are efecte în delir, halucinații, crize maniacale. *Ind.*: schizofrenie, stări paranoide, psihoze de involuție.

~ **Sulpirid (Eglonyl®** – capsule, comprimate) face parte dintre benzamide, este un medicament dezinhibitor, slab sedativ și antidepresiv. *Ind.:* psihoze; stări posttraumatice cerebrale cu fenomene anxioase și depresive; nevroze cu inhibiție; tulburări de comportament la copii.

~ **Zuclopentixol (Clopixol®)** (comprimate filmate, soluție orală în picături și fiole pentru i.m.) este un derivat de tioxanten, cu acțiune antipsihotică, antihalucinatorie și sedativă; *indicat* în schizofrenie, delir cronic, psihoze halucinatorii. *R.adv.:* somnolență, tulburări motorii, sindrom extrapiramidal, hipotensiune arterială ortostatică.

De notat că unele dintre antipsihoticele tipice produc efecte secundare de tip extrapiramidal.

22.1.1.2. Antipsihotice atipice

Sunt caracterizate în special prin acțiunea lor bipolară. Dintre ele semnalăm:

~ **Amisulprid** (comprimate) are acțiune de blocare selectivă a receptorilor dopaminei. *Ind.*: schizofrenie, psihoze acute.

~ **Clozapin (Leponex®** – comprimate) este adrenolitic, anticolinergic, antiserotoninic. *Ind.:* schizofrenie. *R.adv.*:agranulocitoză (***Atenție***, poate lua o evoluție gravă!), convulsii, tremor, hiperglicemie.

~ **Olanzapin (Zyprexa®)** (comprimate filmate și fiole cu pulbere pentru preparat soluție injectabilă) este antagonist al receptorilor serotoninergici și acționează asupra manifestărilor bipolare din schizofrenie, în special asupra manifestărilor maniacale severe. Administrare orală sau parenterală în doze progresive.

~ **Risperidon (Rispolept®)** (comprimate filmate, soluție orală, fiole cu pulbere pentru preparat soluție injectabilă i.m.) este un antipsihotic atipic, antagonist al receptorilor serotoninergici și dopaminergici. *Ind.:* schizofrenie, psihoza maniaco-depresivă și alte psihoze cu manifestări bipolare (adică simptome negative, alternând cu cele pozitive). *R.adv.:* insomnii; agitație; constipație; tulburări digestive; tulburări de vedere.

~ **Quetiapin (Seroquel®)** (comprimate filmate cu eliberare prelungită). Antipsihotic blocant al receptorilor D_2, al receptorilor 5-HT_2 și al receptorilor histaminici H_1. *Ind.:* schizofrenie, episoade maniacale din psihozele bipolare. *R.adv.*: tulburări de mers și de echilibru cu căderi, somnolență, hipotensiune ortostatică.

Tabelul 22.1 Clasificarea generală a medicației psihotrope

Clasa	Grupa	Subgrupa	Medicamente	Acțiunea medicamentelor
Psiholeptice (efecte de calmare)	Antipsihotice (neuroleptice)	Antipsihotice tipice (convenționale)	Levomepromazin Proclorperazină (Emetiral) Haloperidol Flupentixol Sulpirid	Calmarea bolnavului; stoparea crizelor maniacale
		Antipsihotice atipice	Amisulprid Clozapină (Leponex®) Quetiapină Olanzapină Risperidonă Ziprasidonă	*Ind.majoră:* pentru acțiunea bipolară în tratamentul schizofreniei
		Compuși pe bază de litiu (litiu carbonic)		*Ind.*: mania acută
	Anxiolitice (tranchilizante)	Derivați de benzodiazepină	Diazepam Medazepam Bromazepam Alprazolam (Xanax®)	Reduc starea de anxietate sau de panică, tensiunea psihică, manifestările de nevroză, hipocondria, tulburările vegetative asociate
		Derivați de benzoxazine	Etifoxină	
	Hipnotice și sedative	Barbiturice și combinații ale barbituricelor	Fenobarbital Extraveral	Inducerea somnului și efect de calmare
		Benzodiazepine	Midazolam Nitrazepam (este și antiepileptic, *ind.*: sindr.West)	

(continuare în pagina următoare)

Tabelul 21.1. *(continuare)*

Clasa	Grupa	Subgrupa	Medicamente	Acțiunea medicamentelor
Psiholeptice (efecte de calmare) *(continuare)*	Hipnotice și sedative *(continuare)*	Produse înrudite cu benzodiazepinele	Zolpidem (Stilnox®)	
		Agoniști ai receptorilor melatoninei	Melatonina	
Psihoanaleptice (efecte de stimulare)	Antidepresive	Inhibitori neselectivi ai recaptării monoaminelor	Antidepresive triciclice: amitriptilină; lomipramină	Unele antidepresive au și efect sedativ. Altele combat și stressul posttraumatic precum și episoadele depresive majore
		Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei	Paroxetină Sertralină	
		Inhibitori ai recaptării noradrenalinei și serotoninei	Mirtazapin	
		Alte antidepresive	Mianserin	
	Psihostimulante și nootrope	Simpatomimetice cu acțiune centrală	Atomoxetina (Strattera®)	*Ind.*: sindromul ADHD
		Derivați de xantină	Cofeina	Analeptic în intoxicații cu deprimante ale SNC
		Alte produse	Piracetam (Lucetam®); piritinol (Encephabol®)	
Produse antidemență	Anticolinesterazice	Rivastigmină	Inhibă acetilcolinesteraza, degajând activitatea neurotransmițătorului acetilcolina	
	Alte substanțe	Memantină		

NOTĂ. Produsele clorpromazin (Plegomazin®), clorproetazină (Neuriplege) și tioridazin, care figurau în anii anteriori printre antipsihoticele titpice NU mai apar în nomenclatorul românesc de medicamente pe anul 2016. La fel NU mai apare zotepin (Zoleptil®) printre antipsihoticele atipice. Denumirea comercială Rudotel pentru medazepam NU mai apare nici ea.

~ **Ziprasidonă (Zeldox®** – capsule; liofilizat și solvent ptr. sol.injectabilă i.m.) este blocant al unor receptori histaminici. *Ind.*: schizofrenie.

ATENȚIE, antipsihoticele – în special cele atipice – produc reacții adverse uneori foarte grave: cardiace, hematologice și neurologice, principala reacție fiind apariția unui sindrom extrapiramidal care îmbracă uneori aspect parkinsonian. Persoanele sub tratament trebuie tot timpul monitorizate (urmărite).

22.1.1.3. Strategia terapeutică în schizofrenie.

Se deosebesc trei faze ale bolii cu obiective terapeutice diferite:

I. Faza acută (durată 1-2 luni). Se urmărește diminuarea semnelor psihotice pozitive (crize maniacale, hetero- și autoagresivitate, halucinații, ideație delirantă, euforia nejustificată, disocierea personalității, comportament bizar, exarcerbarea unor instincte etc.) realizându-se astfel protecția bolnavului și a anturajului său. Rolul important revine medicației antipsihotice tipice.

II. Faza de stabilizare (durata cca 6 luni). Obținându-se remisiunea, se urmărește consolidarea ei prin medicația de tip bipolar care include antipsihoticele atipice. Prin introducerea lor se trece tot odată la limitarea simptomelor negative ale bolii (dezorientarea, confuzia, depresia, abulia, negativismul, depersonalizarea, stereotipiile de poziție, mutismul, autismul).

III. Faza de menținere (stabilitate) (cu durată nelimitată) are ca obiective prevenirea recăderilor, remedierea deficitului cognitiv, reabilitarea psihofamilială și psihosocială cu reinserția profesională, rezultând astfel o ameliorare netă a calității vieții sub toate raporturile. Se utilizează psihoterapia individuală și de grup, ergoterapia, vitaminoterapia etc.

22.1.2.COMPUȘI PE BAZĂ DE LITIU (Li) *[Lithium compounds]*

Litiul este element chimic și agent neuroleptic, utilizat sub formă de carbonat de Li în tratarea episoadelor acute hipomaniacale și maniacale, în tratamentele pe termen lung ale afecțiunilor bipolare, în episoadele maniacale recurente și pentru stabilizarea stărilor fluctuante din tulburările afective ciclice. Dat fiind potențialul său toxic, litiul este *contraindicat* la bătrâni, la bolnavii cardiaci și renali, la persoane suferinde de boli vasculare, afecțiuni tiroidiene, epilepsie sau cu sechele cerebrale.

22.1.3. ANXIOLITICE (TRANCHILIZANTE) *[Anxiolitics (tranquillizers)]*

[Cod ATC: N 05 B]

Sunt medicamente care reduc starea de tensiune psihică, teama, neliniștea și reacțiile psihomotorii exagerate; echilibrează afectul și induc o stare de calm, chiar de indiferență, fără să provoace – în general – o stare de somnolență. Producând o diminuare a reacțiilor și a reflexelor, sunt *contraindicate* la conducătorii auto și în activitățile cu aparate periculoase.

~ **Diazepam** (comprimate, fiole ptr.i.m. și i.v., pompițe ptr. administrare rectală) este un derivat benzodiazepinic cu largă utilizare în psihiatrie. Ca tranchilizant are acțiune lungă și este *indicat* în stări anxioase, nevroze, tulburări vegetative care apar în cursul bolilor cardiace sau digestive. Ca anticonvulsivant se folosește în starea de rău epileptic, crize convulsive generalizate, eclampsie. Se poate administra oral (în cazurile ușoare), i.v. sau pe cale rectală (**Diazepam-Desitin** în pompițe de unică folosință p.r.).

~ **Alprazolam (Xanax®)** este tot o benzodiazepină, având efect mai rapid și durată de acțiune mai scurtă. *Ind.:* depresie anxioasă; atacuri de panică; sindromul de intestin iritabil. Administrare orală.

~ **Medazepam** este o benzodiazepină indicată în modificări ale stării psihice induse de boli interne, în tulburări neurovegetative, în sindromul de abstinență la alcoolici. Administrare orală.

Pentru alte detalii → Tabelul 22.2.

Tabelul 22.2 Principalele medicamente anxiolitice (tranchilizante)

Grupa chimică	D.C.I.	Denumiri comerciale și forme de prezentare	Observații
Derivați de benzodiazepină	Alprazolam	Prazolex®; Xanax® (comprimate)	Efect rapid; durată de acțiune scurtă
	Bromazepam	Lexotan® (comprimate)	In doze mici, indicat în insomnii
	Diazepam	Diazepam (comprimate; fiole; soluție rectală)	Pe cale i.v. este anticonvulsivantul de primă intenție
	Lorazepam	Anxiar® (comprimate)	Anxiolitic în stres
	Medazepam	Medazepam (comprimate)	*Ind.*: sindrom de abstinență la alcoolici
Derivați de benzoxazină	Etifoxin	Stresam® (capsule)	Reglator neurovegetativ

22.1.4. HIPNOTICE ȘI SEDATIVE *[Hypnotics and sedatives]*

[Cod ATC: N 05 C]

Aceste medicamente au efect de calmare a stării psihice și de inducere a somnului. Unele se folosesc și pentru preanestezie.

~ **Fenobarbital** (comprimate și fiole în soluție uleioasă 10 % ptr. i.m. ***ATENȚIE***, strict interzisă injectarea i.v.!) are o largă utilizare, favorizând acțiunea inhibitoare a acidului gamma-aminobutiric. Este anticonvulsivant și

antiepileptic (în unele forme de epilepsie este *indicat* ca medicament de ordinul I, în alte forme este încadrat la ordinul II sau III). Ca anticonvulsivant (injectabil în doze relativ mari) se utilizează mai rar față diazepam (acesta fiind injectabil i.v. lent) iar ca antiepileptic se administrează în cure lungi (ani) pe cale orală. Dozele în scop sedativ și hipnotic sunt mai mici. *R.adv.:* erupții alergice; somnolență. *Ctrind.:* insuficiență respiratorie, alergie la barbiturice. Dintre combinațiile fenobarbitalului menționăm **Extraveral**, comprimate în care fenobabitalul este asociat cu extract de valeriană.

~ **Nitrazepam** (comprimate) este un derivat de benzodiazepină, utilizat în special ca antiepileptic de ordinul II în sindromul West (spasme infantile asociate cu retard mintal).

~ **Midazolam (Dormicum®** – comprimate filmate și fiole ptr. im. și i.v.), tot derivat de benzodiazepină, este folosit oral ca hipnotic și injectabil în preanestezie și inducția anesteziei.

~ **Zolpidem (Stilnox®** – comprimate filmate) Agonist selectiv al complexului macromolecular receptor GABA-omega se administrează pe cale orală în insomnii de toate tipurile. *R.adv:* somnolență, amețeli, tulburări de echilibru, ataxie, confuzie

~ **Melatonina (Circadin®** – comprimate cu eliberare prelungită) este un medicament agonist al receptorilor melatoninei, în organism fiind un hormon secretat de epifiză în cursul orelor fără lumină și care contribuie la menținerea ritmului circadian. *Ind.*: insomnii la persoane vârstnice. *Ctrind.*: sub vârsta de 18 ani.

Tabelul 22.3 Principalele hipnotice și sedative

Grupa chimică	D.C.I.	Denumiri comerciale și forme de prezentare
Barbiturice și combinații ale barbituricelor	Fenobarbital	Fenobarbital (comprimate și fiole ptr. inj.i.m. ***(ATENȚIE**, fiolele conțin soluție uleioasă!)*
	Extraveral = fenobarbital + extract de valeriană (comprimate)	
Benzodiazepine	Midazolam	Dormicum® (comprimate filmate; fiole ptr i.m., i.v.)
	Nitrazepam	Nitrazepam (comprimate)
Produse înrudite cu benzodiazepinele	Zolpidem	Stilnox® (comprimate filmate)
Agoniști ai receptorilor melatoninei	Melatonina	Circadin® (compr.cu eliberare prelungită)

22.2. MEDICAMENTE PSIHOANALEPTICE *[Psychoanaleptic agents]* [Cod ATC: N 06]

Analeptice înseamnă medicamente care restabilesc forța activității și stimulează anumite funcții. Substanțele din această grupă au o acțiune tonifiantă asupra funcțiilor psihice, uneori ușor euforizantă. Ele acționează asupra diferiților receptori și neurotransmițători din SNC. Indicațiile majore le reprezintă stările depresive, negativismul, scăderea tonusului psihic.

22.2.1. ANTIDEPRESIVE *[Antidepressants]* [Cod ATC: N 06 A]

Acestea sunt indicate în stări în care dispoziția bazală este scăzută, persoanele afectate prezentând o tristețe patologică, diminuare a reactivității, a inițiativei, a capacității de muncă, a gustului pentru activități recreative, a sentimentelor pozitive și totodată o înclinare către pesimism, gânduri întunecate atât pentru prezent cât și pentru viitor. Se pot asocia agitație, anxietate, atacuri de panică, idei de suicid și foarte frecvent anorexie psihogenă. Medicamentele antidepresive sunt *contraindicate* la copii și adolescenți.

Dat fiind rolul important al serotoninei [→ cap.4, §4.2. AUTACOIZII] în reglarea stărilor afective, o mare parte din medicația antidepresivă se bazează pe efectele substanțelor agoniste asupra receptorilor serotoninei.

~ **Amitriptilină** (comprimate filmate). Este antidepresiv triciclic, fiind în special inhibitor al recaptării serotoninei. Are și efect sedativ, fiind *indicată* și în atacuri de panică. *R.adv.*: astenie; tahicardie, palpitații, hipotensiune arterială; amețeli, halucinații, scăderea memoriei, labilitate emoțională.

~ **Clomipramină (Anafranil®** – drajeuri) este un inhibitor neselectiv al recaptării serotoninei și un antidepresiv triciclic, având în plus și efecte sedative. *R.adv.:* dispnee, tahicardie; transpirații; cefalee; tulburări de acomodare vizuală; tremurături.

~ **Fluoxetină (Fluoxin®** – capsule) este un inhibitor selectiv al recaptării serotoninei, *indicat* în episoade depresive majore, tulburări obsesiv-compulsive, bulimie nervoasă, sindrom de intestin iritabil.

~ **Maprotilină (Ludiomil®** – comprimate filmate) este un antidepresiv tetraciclic care, având componentă stabilizatoare psihomotorie, este *indicat* în stările depresive însoțite de agitație sau de inhibiție psihomotorie.

~ **Venlafaxină (Efectin®** – capsule cu eliberare prelungită) este un inhibitor al recaptării serotoninei și noradrenalinei. Utilizat și în depresiile severe la bolnavii spitalizați. *R.adv.:* anorexie, greață, constipație, dureri abdominale; astenie, cefalee, amețeli, insomnia, tremurături.

Alte medicamentea antidepresive → Tabelul 22.4.

Tabelul 22.4 Medicamente antidepresive

Grupa	D.C.I.	Denumiri comerciale și forme de prezentare	Observații
Inhibitori neselectivi ai recaptării monoaminelor (serotoninei)	Amitriptilină	Amitriptilina Arena (comprimate filmate)	Are componentă psihomotorie sedativă
	Clomipramină	Anafranil® (drajeuri)	Există și forma injectabilă
	Doxepină	Doxepin (drajeuri)	Are componentă psihomotorie sedativă
Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (SSRI)	Citalopram	Linisan® (comprimate filmate)	*Ind.*: depresie, panică, tulburări obsesiv-compulsive
	Fluoxetină	Fluoxin (capsule); Prozac® (compr. orodispersabile)	*Ctrind.* sub 18 ani
	Fluvoxamină	Fevarin® (comprimate filmate)	*R.adv.*: somnolență, tremor
	Paroxetină	Seroxat® (comprimate filmate)	*Ind.*: tulburări obsesiv-compulsive, anxietate; sindr. de intestin iritabil
	Sertralină	Asentra® (comprimate filmate); Zoloft® (comprimate filmate & concentrat ptr. soluție orală)	*Ind.*: anxietate, obsesii compulsive, panică.
Inhibitori ai recaptării noradrenalinei și serotoninei	Mirtazapină	Mirtazapina (compr.filmate); Zulin® (compr. orodispersabile)	Are și efect sedativ
	Venlafaxină	Efectin® (capsule cu eliberare prelungită)	NU se întrerupe brusc administrarea
Antidepresive atipice	Bupropionă	Elontril (compr.cu eliberare modificată	Previne recidivele crizelor de depresie
	Mianserină	Mianserin (comprimate filmate)	Are și componentă psihomotorie sedativă
	Tianeptin	Coaxil® (drajeuri)	*Ctrind.* sub 15 ani
Produse din plante	Extract uscat din iarbă de sunătoare	Remotiv® (comprimate filmate)	*Ind.*: tulburări neurovegetative, depresie ușoară, anxietate

22.2.2. MEDICAMENTE PSIHOSTIMULANTE ȘI NOOTROPE

[Psychostimulants and nootropic agents] [Cod ATC: N 06 B]

Nootrop înseamnă cu tropism (afinitate) pentru funcțiile intelectuale. Medicamentele din această grupă au un efect pozitiv asupra psihicului: stimulează activitatea intelectuală și gândirea, combat lipsa de atenție și somnolența, întârzie procesele de involuție la vârstnici.

~ **Atomoxetina (Strattera®)** este un inhibitor al transportului presinaptic al noradrenalinei în centrii corticali. *Ind.*: sindromul ADHD (*attention deficite / hyperactivity disorder* = deficitul de atenție și hiperactivitate anormală) la copii de vârstă școlară. Administrare orală.

~ **Cofeina (Cofeină natriu benzoic** – fiole), derivat de xantină, este unul din ele mai vechi analeptice și stimulante ale SNC. Are acțiune excitantă asupra scoarței cerebrale, provocând stimulare psihomotorie și îndepărtând senzația de oboseală. Actualmente sfera de indicații este mult restrânsă: intoxicații cu substanțe deprimante ale SNC, hipotensiune arterială, unele cazuri de migrenă. *R.adv.*: agitație, tremurături, insomnii, tahicardie, palpitații, extrasistole. Administrare s.c. dar se poate lua și pe gură. În mod natural, cofeina este un alcaloid care intră în compoziția cafelei și a ceaiului. Medicamentul, folosit în mod repetat, poate da dependență și toleranță (cofeinomanie).

~ **Piritinol (Encephabol®)** este indicat în astenie și surmenaj psihic, ateroscleroză cerebrală, sechele de AVC sau de traumatisme cranio-cerebrale, retard psihic la copii. Administrare orală.

~ **Piracetam (Lucetam®)** are indicații în sechele neuropsihice ale AVC și ale traumatismelor cranio-cerebrale, în unele come, în psihoze de involuție și boala Alzheimer. Administrare de regulă orală dar există și fiole inj.

~ **Vinpocetin (Cavinton®)**. *Ind.*: tulburări circulatorii cerebrale, oculare, auditive; surmenaj psihic. Administrare orală dar și în perfuziii i.v.

Pentru detalii → Tabelul 22.5.

22.2.3. MEDICAȚIA SINDROMULUI ADHD *[Attention deficite / Hyperactivity disorder]*

1. Se administrează un simpatomimetic cu acțiune centrală. Se poate folosi unul dintre următoarele două produse:

– **Metilfenhidat (Concerta XL®)**, comprimate filmate cu eliberare prelungită de 18 mg, 36 mg sau 54 mg. Indicat la copii peste 6 ani și adolescenți. Se administrează oral, în priză unică, dimineața, începând cu 18 mg și ajustând doza treptat. ***ATENȚIE,*** reacții adverse numeroase, mai ales nervoase!

– **Atomostatină (Strattera®)** capsule a 10 mg, 18 mg, 25 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg. Indicat la copii peste 6 ani și adolescenți. Se administrează oral, în priză

unică, dimineața. Se începe la pacienții cu greutatea sub 70 kg cu 0,5 mg/kgc/zi. Se menține o săptămână această doză, apoi – în funcție de răspunsul clinic – se crește treptat, de la o săptămână la alta, până la doza de întreținere de 1,20 mg/kgc/zi. Reacțiile adverse sunt în special digestive.

2. Este necesară asocierea cu măsuri de psihoterapie și mijloace educative.

Tabelul 22.5 Medicamente psihostimulante și nootrope

Grupa	D.C.I.	Denumiri comerciale și forme de prezentare	Mod de acțiune	Observații
Simpatomimetice cu acțiune centrală	Atomoxetină	Strattera® (capsule)	Inhibitor al transportului presinaptic al adrenalinei	NU este euforizant. *Ind.*: sindromul ADHD la copii de vârstă școlară
	Metilfenidat	Concerta® XL (comprimate filmate cu eliberare prelungită)	Blocant al recaptării noradrenalinei și dopaminei în neuronii presinaptici	*Ind.*: aceeași
Derivați de xantină	Cofeina	Peyona® (fiole ptr. soluție perfuzabilă și ptr. soluție orală)	Analeptic al centrilor respiratori și vasomotori; stimulant al miocardului, vasodilatator cerebral și coronarian.	*Ind.*: intoxicații cu deprimante ale SNC; hipotensiune arterial. Poate determina toxicomanie
Substanțe cu diverse structuri	Piritinol	Piritinol (drajeuri); Encephabol® (drajeuri, suspensie orală);	Trofic al țesutului nervos	Utilizat la copii și adulți
	Piracetam	Piracetam (compr.); Lucetam® (compr. filmate); Memotal® (sol.inj.)	Trofic al țesutului nervos	
	Vinpocetin	Cavinton® (compr. și concentrat ptr. sol. perfuzabilă)	Vasodilatator cerbral și periferic; ameliorează metabolismul neuronal	Ind.: tulburări circulatorii cerebrale, oculare și în sfera ORL

22.3. MEDICAMENTE ANTIDEMENȚĂ *[Antidementia agents]* [Cod ATC: N 06 D]

22.3.1. ANTICOLINESTERAZICE *[Anticholinesterase agents]* [Cod ATC: N 06 DA]

Substanțele din această grupă inhibă selectiv (la nivelul centrilor nervoși superiori) și în mod reversibil acetilcolinesteraza, enzima care degradează acetilcolina (acesta este unul dintre cei mai importanți neurotransmițători). Activitatea acetilcolinei este astfel ameliorată, corectând parțial deficitele cognitive mediate colinergic. Sunt utilizate pe scară largă în demența Alzheimer. Anticolinesterazicele au însă *reacții adverse* numeroase, în special digestive și nervoase. Exemple de anticolinesterazice:

~ **Donepezil (Cognezil®** – comprimate filmate). *Ind.*: boala Alzheimer, demența în boli cerebro-vasculare.

~ **Rivastigmină (Exelon®** – capsule și plasture transdermic). Este *indicată* în boala Alzheimer.

~ **Galantamină** – capsule cu eliberare prelungită. Inhibitor selectiv și reversibil al acetilcolinesterazei. Aceeași *indicație*.

22.3.2. ALTE PRODUSE ANTIDEMENȚĂ *[Other antidementia agents]*

~ **Memantină (Cognomen®)** – comprimate filmate și soluție orală. Este un antagonist necompetitiv al receptorilor glutamatergici, blocând efectele patologice ale creșterii glutamatului în centrii nervoși superiori. *Ind.*: boala Alzheimer severă.

~ **Ginkgo Biloba (Bilobil®; Tanakan®)** este un extract standardizat din frunzele plantei cu același nume, livrat sub formă de capsule, comprimate filmate sau picături orale. Are numeroase efecte benefice: ameliorează circulația cerebrală prin reducerea afluxului excedentar de sânge, corectează (parțial) deficitul de atenție și de memorie la vârstnici, diminuă sechelele de AVC, se administrează în arteriopatiile cronice obliterante ale membrelor și în boala Raynaud, având indicații în toate aceste afecțiuni.

23. SUBSTANȚE ANTIPARAZITARE ȘI INSECTICIDE
[Antiparasitic agents and insecticides]

DEFINIȚII & EXPLICAȚII

Biohelminți = viermi care, în desfășurarea ciclului vieții, necesită o gazdă intermediară, unde larvele lor se dezvoltă (ex.: toate teniile).

Cestode = ordinul din zoologie care cuprinde viermii lați (ex.: teniile; cele foarte lungi sunt denumite popular «panglică»). Cestodele au indivizi bisexuați.

Geohelminți = viermi care își desfășoară ciclul vital în pământ, fără vreo gazdă intermediară. Larvele lor se dezvoltă în acest mediu și pătrund în tubul digestiv odată cu apa sau alimentele contaminate ori pot pătrunde prin piele.

Nematode = ordinul din zoologie care cuprinde viermii cilindrici (ascarizi, oxiuri, tricocefali, ankylostoma, *Trichinella spiralis*). Nematodele au indivizi cu sexe separate, sex masculin sau feminin.

Malarie (paludism) = boală produsă de cele trei specii de hematozoare (plasmodii), care determină trei forme clinice diferite, fiecare dintre ele cu accese de febră ridicată apărând la intervale precise: *Plasmodium vivax*, care determină febra terță benignă (cu accese la câte 48 de ore); *Plasmodium malariae*, care produce febra quartă benignă (cu accese la câte 72 de ore); *Plasmodium falciparum*, care este răspunzător de febra terță malignă (malaria tropicală). Plasmodiile sunt transmise prin înțepătura țânțarului anofel, care are rolul de vector (agent viu care transmite un virus sau o bacterie, fără a suferi de pe urma ei).

Trematode = viermi foliacei unisegmentari (ex.: *Fasciola hepatica*).

* * *

23.1. PROTOZOOCIDE
[Antiprotozoa agents]

[CodATC: P 01 A]

Sunt medicamente care acționează asupra protozoarelor (animale unicelulare). Acestea se împart în mai multe clase, unele fiind paraziți intestinali

(giardia, entameba), altele paraziți sanguini (plasmodiile [= hematozoare] care sunt agenții malariei).

~ **Metronidazol,** derivat de dinitroimidazol, are *indicații* multiple. Forma orală (**Flagyl®**) se utilizează în tratamentul giardiazei intestinale, al amebiazei intestinale și hepatice, al ulcerului gastroduodenal produs de *Helicobacter pylori*, al trichomonazei vaginale. Soluțiile perfuzabile i.v. sunt indicate în infecții sistemice cu bacterii anaerobe.

~ **Tinidazol (Fasigyn®, Tinizol®** – comprimate filmate), tot derivat de dinitroimidazol, este *indicat* în giardiază și amebiază intestinală și hepatică, în trichomonază urogenitală, în infecții cu bacterii anaerobe. Profilactic are *indicații* în intervenții chirurgicale ginecologice și pe tractul intestinal. Administrare orală.

~ **Clorchinaldol (Saprosan®** – drajeuri), derivat de hidroxichinolină, se utilizează în amebiază intestinală, enterocolite acute cu fungi patogeni *(Candida)* sau cu enterococ. Administrare orală.

§ ANTIMALARICELE alcătuiesc o grupă importantă de protozoocide pentru țările și zonele unde mai există paludism (în România boala este eradicată din anul 1955). Aceste medicamente se utilizează atât curativ, pentru tratamentul malariei, cât și profilactic, pentru persoanele care fac deplasări în zone impaludate. Dintre ele:

~ **Hidroxiclorochina (Plaquenil®** – comprimate filmate) este un antimalaric de sinteză, *indicat* profilactic și curativ în malarie dar mai este utilizat în unele boli reumatismale și colagenoze: poliartrita reumatoidă, lupus eritematos sistemic, dermatoze fotosensibile. *R.adv:* oculare: cheratită, retinopatie. Administrare orală.

~ **Chinină hidroclorid (Cinkona** – comprimate). Este un antimalaric de linia a II-a. (Înainte de era antimalaricelor de sinteză a fost, timp de zeci de ani, unicul medicament antipaludic).

23.2. ANTIHELMINTICE
[Anthelmintic agents]

[Cod ATC: P 02]

Medicația antihelmintică se utilizează împotriva verminozelor intestinale dar și împotriva celor sistemice (cu localizare în anumite țesuturi sau organe). Toate antihelminticele se administrează pe cale orală.

O clasificare a principalilor viermi (helminți) și a altor paraziți intestinali și viscerali, implicați în patologia umană din România, însoțită de unele caractere ale fiecărei specii este necesară pentru înțelegerea medicației folosite [→ Tabelele 23.1 și 23.2.]

Tabelul 23.1. Clasificarea helminților și a altor paraziți intestinali și viscerali întâlniți în țara noastră

Clasa	Specia	Denumirea bolii produse	Lungimea parazitului	Mod de transmitere	Antihelmintice de elecție	Observații
Trematode (viermi foliacei unisegmentari)	*Fasciola hepatica*	Fascioloză	3 cm	Prin dejecțiuni de la oi, capre, vite	Praziquantel; Entobex; Bithionol	Localizare în căile biliare. Produce icter.
Cestode (viermi lați tip „panglică")	*Taenia solium*	Teniază	3-5 m	Prin consum de carne de porc care conține larve (cisticerci)	Praziquantel;	Localizare în intestin. Poate produce cisticercoză cerebrală sau oculară
	Taenia saginata	Teniază	6-8 m	Prin consum de carne de vită care conține larve (cisticerci)	Praziquantel;	Localizare în intestin
	Botriocefal *(Diphyllobotrium latum)*	Botriocefaloză	5-15 m	Prin consumarea anumitor specii de pești și a icrelor acestora	Praziquantel;	Cel mai lung dintre helminți. Localizare în intestin
	Taenia echinococcus	Echinococoză (hidatidoză chistică)	0,5 cm	Prin dejecțiuni de la câine sau pisică	Extirpare chirurgicală a chistelor. Albendazol (Zentel®, Duador®)	Cel mai mic cestod. Produce chiste hidatice în ficat, plămâni, peritoneu, splină
Nematode (viermi cilindrici)	Limbric *(Ascaris lumbricoides)*	Ascaridioză (ascariază)	10-30 cm	Transmitere fecal-orală de la om la om	Albendazol; Levamisol (Decaris®) Helmintox®	Localizare în intestin dar pot migra și larvele și adulții
	Oxiur *(Oxyurus vermicularis) (Enterobius vermicularis)*	Oxiuroză (enterobiază)	0,5-1 cm	Transmitere fecal-orală de la om la om și autoinfestare	Albendazol; Mebendazol (Vermox®); Nematocton	Localizare în intestin. Ouăle sunt depuse la exterior, pe piele, perianal.

(continuare în pagina următoare)

Tabelul 23.1. *(continuare)*

Clasa	Specia	Denumirea bolii produse	Lungimea parazitului	Mod de transmitere	Antihelmintice de elecție	Observații
Nematode (viermi cilindrici) *(continuare)*	Tricocefal *(Trichiurus trichiura)*	Tricocefaloză, trichiurază	3-5 cm	Transmitere fecal-orală de la om la om.	Mebendazol	Localizare în cec și colon.
	Strongyloides stercoralis	Strongiloidoză	0,2-0,3 cm	Face parte din geohelminți. Larvele pătrund prin piele.	Tiabendazol (Mintezol®); Mebendazol	Localizare în intestin
	Ankylostoma duodenale	Anchilostomiază	1-2 cm	Face parte din geohelminți. Larvele pătrund prin piele.	Albendazol Helmintox®	Localizare intestinală
	Trichinella spiralis	Trichineloză (trichinoză)	0,2-0,4 cm	Prin consum de carne de porc, de urs, de mistreț	Albendazol; corticosteroizi (Prednison)	Localizarea larvelor în mușchii striați
	Necator americanus		Cca 1 cm	Face parte din geohelminți. Larvele pătrund prin piele dar pot fi și înghițite	Albendazol, levamisol	Localizare intestinală
Protozoare flagelate (animale microscopice unicelulare, mobile, înzestrate cu filamente exterioare)	*Giardia intestinalis (Lamblia intestinalis)*	Giardiază (lambliază)	10-20 μ (microni)	Transmitere fecal-orală	Tinidazol (Tinizol®); Metronidazol (Flagyl®); Albendazol (Zentel®)	Localizarea parazitului este în duoden, jejun și ileon

Tabelul 23.2. Posologia la adulți a unor medicamente utilizate în parazitoze intestinale și în helmintiaze sistemice

Medicamentul	Paraziții sensibili	Doza adulți	Durata tratamentului	Observații
Albendazol (Duador®; Eskazole®; Zentel®)	*Oxyurus (Enterobius) vermicularis; Ascaris lumbricoides; Trichocephalus trichiurus; Ankylostoma duodenale; Necator americanus*	400 mg în priză unică	O zi	
	Strongyloides stercoralis	400 mg o dată/zi	3 zile	Larvele pătrund prin piele
	Trichinella spiralis	Câte 400 mg x 2 /zi	10-15 zile	Este helmintiază sistemică, cu localizarea larvelor în mușchii striați
	Neurocisticercoza (cu larve de *Taenia solium*)	La greutate < 60 kg: 15 mg /kgc /zi div. în 2 prize La greutate > 60 kg: câte 400 mg x 2 /zi	8-30 zile	Este localizarea intracraniană a larvelor
	Chist hidatic inoperabil (cu larve de *Taenia echinococcus*)	La greutate < 60 kg: 15 mg /kgc /zi div. în 2 prize La greutate > 60 kg: câte 400 mg x 2 /zi	Cicluri repetate de câte 28 de zile	Tratament indicat în caz de chist hidatic inoperabil
	Giardia (Lamblia) intestinalis	400 mg o dată /zi	5 zile	Aceeași doză și la copii
Levamisol (Decaris®)	*Ascaris lumbricoides*	150 mg în priză unică	O zi	
	Ankylostoma duodenale; Necator americanus	2,5 – 5 mg /kgc /zi	3 zile	Utilizat și ca imunomodulator în poliartrita reumatoidă
Mebendazol (Vermox®)	*Ascaris lumbricoides; Trichocephalus trichiurus; Ankylostoma duodenale*	Câte 100 mg x 2 /zi	3 zile	
	Oxyurus vermicularis	100 mg în priză unică	O zi	De prevenit autoinfestarea anal-orală
	Chist hidatic inoperabil (cu larve de *Taenia echinococcus)*	400-600 mg /zi	3-4 săptămâni	
Pyrantel pamoat (Helmintox®)	*Ascaris lumbricoides; Oxyurus vermicularis*	10 mg /kgc în priză unică	O zi; se poate repeta după 3 săptămâni Aceeași doză și la copil	
	Ankylostoma duodenale	10-20 mg /kgc în 1-2 prize /24 ore	1-3 zile (în funcție de intensitatea infestării) Larvele pătrund prin piele	

NOTĂ. Produsele praziquantel (Cesol-R®) și piperazină adipat (Nematocton®) NU mai apar în nomenclatorul românesc de medicamente pe anul 2016.

~ **Albendazol (Duador®; Eskazole®** - comprimate filmate; **Zentel®** – suspensie orală) are cel mai larg spectru antihelmintic, incluzând toate speciile de nematode (viermi cilindrici): oxiuri, ascarizi (limbrici), tricocefali, ankilostoma, Trichinella spiralis, Necator. La unele specii distruge larvele sau ouăle parazitului. În plus este *indicat* în giardiază și în cazurile de chist hidatic (echinococoza chistică) inoperabil.

~ **Levamisol (Decaris®** – comprimate) se folosește în ascaridioză, strongiloidoză, ankilostomiază, infestare cu *Necator americanus* (toate sunt helmintiaze cu nematode) și – în plus – ca imunomodulator în poliartrita reumatoidă.

~ **Mebendazol (Vermox®** – comprimate) are un spectru antihelmintic incluzând nematode cu sediul intestinal (oxiuroză, trichiurază, ascaridioză, ankilostomiază) dar este *indicat* și în chistul hidatic inoperabil (echinococoza chistică).

~ **Pyrantel pamoat (Helmintox®** – comprimate filmate & suspensie orală) este *indicat* în ascaridioză, ankilostomiază și oxiuroză (infestări cu nematode). NU are efect asupra larvelor care pătrund în țesuturi.

23.3. ECTOPARAZITICIDE *[Ectoparasiticide agents]* [Cod ATC: P 03 A]

Substanțele din această grupă sunt indicate pentru distrugerea paraziților pielii: *Sarcoptes scabiei* (agentul etiologic al scabiei = râia), păduchii de cap, păduchii de corp, păduchii lați din părul pubia (*Phtyrius pubis*).

Sarcoptes scabiei este un parazit foarte mic din clasa acarienilor, care își sapă galerii prin piele, producând acel prurit (= mâncărime) intens, caracteristic râiei (= scabiei). Ca scabicide se utilizează:

~ Unguent cu sulf și hidrocortizon (formulă preparată magistral);

~ **Benzoat de benzil** – tuburi cu cremă. Se aplică seara, după baie, pe tegumente uscate, pe toată suprafața corpului, exceptând fața și pielea capului. Se spală după 24 de ore.

24. MEDICAȚIA APARATULUI RESPIRATOR
[Drugs to treat respiratory disorders]

DEFINIȚII & EXPLICAȚII

Aerosoli = particule solide sau lichide de dimensiuni extrem de mici (sub 0,1 μ), dispersate într-un gaz sau în aer și care se folosesc prin inhalare în unele boli respiratorii: laringite, bronșite, bronșiectazie, bronhopneumopatie obstructivă cronică, astm bronșic, fibroză chistică (mucoviscidoza).

Atelectazie pulmonară = proces anatomo-patologic în care alveolele pulmonare ajung să nu mai conțină aer și se turtesc. Procesul poate interesa zone din plămân de diferite mărimi, până la un lob pulmonar în întregime. Prezintă risc de suprainfectare!

Bronhopneumopatie obstructivă cronică (BPOC) = afecțiune cronică a aparatului respirator, caracterizată prin tuse persistentă productivă, dispnee expiratorie continuă și progresivă și apariția în timp a unui emfizem pulmonar lezional constând din hiperaerarea permanentă a plămânilor cu distrugerea țesutului elastic pulmonar și a septurilor interalveolare.

Bronșiectazie = dilatație bronșică = afecțiune constând în mărirea calibrului și deformarea mai multor bronhii, la care se adaugă infectarea lor cronică cu supurație bronșică (bronhoree).

Cili = expansiuni filiforme ale celulelor din căile respiratorii, animate de mișcări în sensul care ajută la evacuarea mucusului din lumen spre exterior.

Eicosanoide = substanțe fosfolipidice derivate din acidul arahidonic și care intervin în reglarea tonusului vascular, în agregarea plachetară (= a trombocitelor din sânge) și în reacțiile inflamatorii. Din grupa lor fac parte leucotrienele și prostaglandinele [→ cap.4, § 4.2. AUTACOIZII].

Leucotriene = familie de mediatori ai proceselor inflamatoare, mediatori aparținând eucosanoidelor. Sunt sintetizate în leucocite prin oxidarea acidului arahidonic și a acidului gras esențial numit acidul eicosapentaenoic sub acțiunea unei enzime specifice. Leucotrienele transferă unele informații de la celule având efect de reglare a răspunsurilor imune. Concomitent cu secreția de leucotriene are loc și o producere de histamină și de prostaglandine, acționând

tot ca mediatori ai procesului inflamator. Una dintre acțiunile leucotrienelor este de a declanșa contracția musculaturii netede circulare a bronhiolelor și de întreținere a procesului inflamator endobronșic. Medicația antiastmatică beneficiază de antagoniștii leucotrienelor (ex.: montelukast sodic) care blochează sinteza și activitatea acestora.

Mastocite = celule din țesutul conjunctiv, conținând granulații bazofile (adică se colorează în albastru intens) și care eliberează o serie de substanțe cu rol important în mecanismele fine vasomotorii ale alergiei, inflamației, contracturii musculaturii netede, coagulării etc.: histamina, heparina, acidul hialuronic, substanța de reacție lentă a anafilaxiei *(slow-reacting substance of anaphylaxis = SRS-A).*

Mucoviscidoză = fibroză chistică = boală congenitală, uneori și ereditară, caracterizată printr-o secreție mucoasă îngroșată și vâscoasă care apare în bronhii, în canalele pancreatice și în glandele mucoaselor digestive. La nivelul organelor afectate se produc deformări chistice și fibroză. Tulburările care survin sunt respiratorii (uneori bronșiectazie), digestive și de absorbție, în special a lipidelor.

* * *

24.1. PRODUSE INDICATE ÎN INFECȚII ACUTE ȘI ALERGII ALE CĂILOR RESPIRATORII SUPERIOARE
[Drugs used in upper respiratory infections and allergies]

24.1.1. DECONGESTIONANTE ALE MUCOASEI NAZALE
[Nasal decongestant] [Cod ATC: R 01 A]

~ **Ser efedrinat**® – flacon cu soluție ptr.picături de instilat intranazal.

~ **Xilometazolină (Bixtonim Xylo** – flacon cu soluție ptr. picături de instilat intranazal și spray nazal).

~ **Nafazolină (Rinofug**® – flacon cu soluție ptr. picături de instilat intranazal.

~ **Fenilefrină (Bioflu Nazal**® – flacon cu soluție ptr. picături de instilat intranazal și spray nazal).

24.1.2. ANTIALERGICE *[Antiallergic agents]*
[Cod ATC: R 01 AC & R 01 AD]

 # Nesteroidiene:

~ **Acid cromoglicic (Alergorom** – flacon cu soluție ptr.picături de instilat intranazal și ocular). *Ind.*: rinite alergice, alergie sezonieră.

Corticosteroizi:

~ **Beclometazon dipropionat (Rinoclenil®** – spray nazal).

~ **Budesonid (Rhinocort® Aqua** – spray nazal)

~ **Bixtonim®**: combinație de hidrocortizon + efedrină clorhidrică + nafazolină (flacon cu soluție ptr.picături de instilat intranazal)

24.1.3. PRODUSE ANTIINFECȚIOASE PENTRU MUCOASA BUCOFARINGIANĂ *[Drugs used in mouth & pharynx infections]*

[Cod ATC: R 02 A]

~ **Ambazon (Faringosept®** – comprimate de supt).

~ **Hexetidină (Hexoral®** – soluție bucală & flacon ptr.aerosoli).

~ **Strepsils**: gamă de produse sub formă de tablete cu diverse arome, conținând în toate preparatele amilmetacrezol + alcool diclorbenzilic.

~ **Septolete**: gamă de produse sub formă de tablete, conținând în unele preparate clorură de benzalconiu, în altele clorură de cetilpiridiniu și benzidamidă clorhidrat.

~ **Dezinflan gât** (spray) formulă naturală conținând ulei de gălbenele (cu efect local antiinflamator, adstringent, emolient și regenerator celular; cu efect general antioxidant și imunostimulator) și ulei de cătină (cu efect antioxidant și rol antiseptic). *Ind.:* inflamații ale mucoasei bucale și faringiene. Se administrează la copii numai după vârsta de 2 ani.

24.2. EXPECTORANTE *[Expectorants]*

[Cod ATC : R 05 CA]

Au *indicație* în bronșita acută și cea cronică.

~ **Sirop expectorant** conținând extract pectoral fluid + clorură de amoniu

~ **Guaifenesină (Vicks Expectorant Miere și Ghimbir** – sol. orală)

~ **Calmofluid-T:** sirop preparat pe bază de plante

24.3. MUCOLITICE *[Mucolytic agents]*

[Cod ATC : R 05 CB]

Au *indicație* în afecțiuni bronhopulmonare acute și cronice cu expectorație abundentă (bronhoree) vâscoasă și în mucoviscidoză (fibroza chistică).

~ **Acetilcisteină (ACC, Fluimucil®** – comprimate efervescente; granule ptr.sol.orală; soluție injectabilă, inhalabilă și instilabilă endotracheal).

~ **Bromhexin** (comprimate)

~ **Carbocisteină (Trecid** – sirop)

~ **Ambroxol** (comprimate, sirop, soluție orală)

~ **Erdosteină (Erdomed** – capsule, pulbere ptr. suspensie orală și plicuri cu granule ptr. suspensie orală.

24.4. ANTITUSIVE *[Antitussive agents]*

[Cod ATC : R 05 D]

Acționează prin deprimarea centrului tusei. Au *indicație* în tusea uscată, iritativă, nocturnă, obositoare din virozele respiratorii, inclusiv gripa precum și la persoanele cardiace la care tusea intensă supune cordul la un efort suplimentar.

~ **Codeină,** alcaloid natural din opiu sub formă de comprimate de **codeină fosfat.** *Ctrind.* sub vârsta de 5 ani

~ **Tusocalm:** comprimate conținând codeină + guaifenesină.

~ **Dextromorfan** (gama de produse **Tussin** – comprimate & sirop)

~ **Oxeladin (Paxeladine®** – sirop)

24.5. MEDICAȚIA ANTIASTMATICĂ *[Antiasthmatic agents]*

Astmul bronșic este o afecțiune cronică a bronhiilor mici și bronhiolelor, cel mai frecvent de natură alergică, ce evoluează sub formă de crize repetate de dispnee expiratorie paroxistică de scurtă durată, separate prin perioade de latență cu durată foarte variabilă (zile, săptămâni, luni), în care bolnavul poate avea manifestări minore ale bolii sau poate fi complet asimptomatic. Se va deosebi deci tratamentul crizei de astm (cu caracter de urgență) față de tratamentul de întreținere și profilactic din perioadele de acalmie (= perioade intercritice).

La declanșarea crizei de astm bronșic au loc o serie de reacții alergice cu desfășurare rapidă unde participă pneumalergene care vin în contact cu anticorpii structurați din imunoglobulina E și aflați pe teritoriul pulmonar. Se produc descărcări de histamină (5-HT) și de substanța cu reacție lentă a anafilaxiei (SRS-A) ceea ce explică modificările produse local, la nivelul bronhiilor mici și bronhiolelor și simptomatologia care rezultă.

Modificările acestea constau din:

~ contractura spastică a musculaturii circulare a bronhiilor mici și bronhiolelor, micșorând lumenul lor;

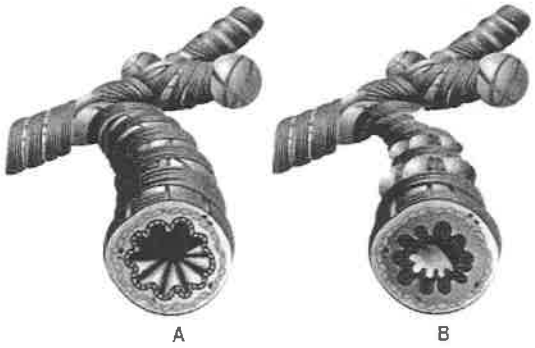


Fig.24.1. Aspectul comparativ ale unei bronhii mici normale (A) alături de o bronhie mică afectată de criza de astm bronșic (B). La aceasta din urmă se observă îngroșarea mucoasei, micșorarea apreciabilă a lumenului și cantitate abundentă de mucus în interior.

~ are loc o congestie a mucoasei bronhiilor mici, cu edematierea și infiltrarea acesteia cu celule limfocitare și eosinofile, accentuând reducerea lumenului bronșic;

~ se secretă din abundență un mucus vâscos, care obstruează și mai mult bronhiile mici și bronhiolele.

Aceste trei fenomene duc la dificultăți în expulzarea aerului prin micile dar numeroasele conducte aerifere care sunt bronhiolele, ceea ce are drept urmare apariția dispneei expiratorii caracteristice.

În consecință, obiectivele care stau la baza tratamentului în criza astm bronșic sunt combaterea bronhoconstricției (spasmului) de la nivelul bronhiilor mici, diminuarea congestiei mucoasei căilor respiratorii și scăderea secreției mucoase abundente. Se înlătură astfel dificultatea circulației aerului prin conductele aerifere și dispneea expiratorie consecutivă. Aceste obiective se realizează cu medicamente din mai multe grupe, unele administrate prin inhalații, altele pe cale sistemică.

24.5.1. BRONHODILATATOARE BETA-2 ADRENERGICE *[Beta-2 adrenergic bronchodilators]* [Cod ATC: R 03 A]

Acestea acționează asupra receptorilor β2 din bronhiile mici, stimulând dilatarea lor prin combaterea bronhospasmului. Se administrează atât prin inhalații cât și pe cale sistemică (oral sau inj.). ***ATENȚIE***, menționăm că substanțele β-adrenergice neselective, care acționează asupra receptorilor β1 și β2 adrenergici (Astmopent, Alupent) NU se mai folosesc în prezent,

Tabelul 24.1. Patogenia astmului bronșic (mecanismele principale) și medicamentele indicate pentru combaterea fiecărui mecanism

Mecanisme în patogenia astmului bronșic care trebuie combătute	Medicamentele antiastmatice care combat mecanismul descris
Reacția specifică pneumalergen – anticorp la nivelul bronhiilor mici	Combătută cu glucocorticoizi injectabili (Solu-Medrol) sau hemisuccinat de hidrocortizon
Producerea de leucotriene de către leucocite	Combătută cu antagoniști ai receptorilor pentru leucotriene (montelukast sodic = Singulair®, indicat numai între crize)
Producerea de histamină și substanța de reacție lentă a anafilaxiei (SRS-A)	Combătută cu glucocorticoizii cu administrare sistemică per os sau i.v. (Medrol, hemisuccinat de hidrocortizon)
Procesul inflamator persistent al mucoasei endobronșice	Combătut cu glucocorticoizii inhalatori în perioadele intercritice (beclometazon dipropionat, fluticazon = Flixotide®)
Spasmul musculaturii netede circulare din bronhiile mici și bronhiole	Combătut cu brohodilatatoare β2-adrenergice selective (salbutamol, fenoterol) în criză, având acțiune rapidă.

fiind înlocuite cu β2-adrenergice selective, care stimulează exclusiv receptorii β2-adrenergici, având specificitate și efecte terapeutice net superioare.

24.5.1.1. Bronhodilatatoare β2-adrenergice selective

~ **Albuterol (Salbutamol; Ventolin®)** este utilizat în criza de astm bronșic dar și ca tratament de fond al astmului (pentru profilaxia crizelor) precum și în bronhopneumopatia obstructivă cronică. *R.adv.:* tremurături, agitație, tahicardie. Se prezintă sub forma de inhalator manual presurizat (spray) din care se inhalează aerosoli sub formă de „puff"-uri repetate (prin apăsări scurte și energice pe fundul flaconului. Există și pulbere pentru inhalat care se utilizează prin introducerea într-un dispozitiv special precum și forme de administrare pe cale orală (comprimate, sirop).

~ **Fenoterol (Berotec®)**. Aceleași *indicații*. Administrare sub formă de de „puff"-uri din inhalator manual presurizat.

~ **Formoterol (Atimos®** – dozator manual presurizat conținând soluție de inhalat sub formă de aerosoli). *R.adv.:* cefalee, palpitații, tremor.

24.5.1.2. Combinații ale bronhodilatatoarelor β2-adrenergice cu alte antiastmatice:

~ **Seretide Diskus:** cutie cu aplicator bucal pentru inhalat conținând salmeterol xinafoat + fluticazonă propionat. *Ind.:* tratamentul de întreținere al astmului în perioadele intercritice.

Fig. 24.2. Inhalator (dozator) manual presurizat (spray; *metered dose inhaler*). Cartușul (flaconul mic), cu soluție dispersabilă în aerosoli, se introduce în partea superioară a dispozitivului de inhalare. Partea inferioară, cu orificiu larg, este pentru introdus în cavitatea bucală. Prin apăsări scurte pe fundul cartușului se proiectează "puff"-uri de aerosoli care sunt inhalați.

~ **Berodual® N**: flacon manual presurizat conținând soluție de inhalat sub formă de aerosoli formați din fenoterol + ipratropium bromid.

~ **Symbicort® Turbuhaler**: pulbere inhalatorie conținând formoterol + budesonid.

24.5.2. GLUCOCORTICOIZI INHALATORI *[Inhalant glucocorticoids]*

[Cod ATC: R 03 BA]

Acțiunea glucocorticoizilor inhalatori se bazează pe efectul lor antiinflamator local. Precizăm că, de regulă, în astmul bronșic NU este vorba de o inflamație de natură bacteriană sau de altă cauză infecțioasă, (posibil totuși asociată în unele cazuri de infecții respiratorii), ci de una produsă de reacția alergică la nivelul conductelor aerifere mici. Glucocorticoizii inhalatori se utilizează NUMAI în perioada intercritică a astmului bronșic ca tratament de întreținere și în obstrucții cronice ale arborelui bronșic.

~ **Beclometazon dipropionat (B.D.P.; Clenil®Jet).** Se prezintă sub forma de inhalator manual presurizat din care se inhalează aerosoli sub formă de „puff"-uri. *Ind.:* tratament de fond (de întreținere) al astmului bronșic.

~ **Fluticazonă (Flixotide®):** inhalator manual presurizat cu emitere de „puff"-uri și pulbere inhalatorie. Aceleași date ca la B.D.P.

~ **Budesonid (Frenolyn®; Pulmicort Turbuhaler®)**: pulbere inhalatorie pentru aerosoli. *Ind.*: tratament de întreținere în perioadele intercritice ale astmului bronșic.

24.5.3. ANTICOLINERGICE INHALATORII *[Inhalant anticholinergics agents]*

[Cod ATC: R 03 BB]

Sunt mai puțin utilizate în criza de astm, având *indicație* mai ales în bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC).

Acționează combătând efectul acetilcolinei (mediatorul chimic al sistemului parasimpatic), care determină cotractura mușchilor circulari din bronhiile mici și îngustarea lumenului. Din această grupă:

~ **Ipratropium bromid (Ipravent®)** – aerosoli („puff"-uri) din inhalator manual presurizat.

24.5.4. INHIBITORI AI DEGRANULĂRII MASTOCITARE *[Mastocyte degranulation inhibitors]*

[Cod ATC: R 03 BC]

Acționează blocând eliberarea din mastocite a unor mediatori chimici care favorizează criza de astm: histamina, substanța cu reacție lentă a anafilaxiei *(SRS-A)* etc. Acești inhibitori NU se utilizează în criza de astm, fiind indicați în tratamentul de fond al astmului, în perioada intercritică. În nomenclatorul medicamentelor din ultimul an NU mai apare nici un produs din această grupă

24.5.5. MEDICAMENTE ANTIASTMATICE DE UZ SISTEMIC *[Antiasthmatic agents for systemic use]*

[Cod ATC: R 03 D]

24.5.5.1. Antagoniști ai receptorilor pentru leucotriene

Leucotrienele sunt substanțe eicosanoide, derivate ale acidului arahidonic și produse de leucocite care mediază reacțiile de hipersensibilitate imediată [→ cap.25 – MEDICAȚIA ANTIALERGICĂ] având acțiune proinflamatorie și bronhoconstrictoare. Unele dintre ele au fost denumite „substanța cu reacție lentă a anafilaxiei imediate" *(slow reacting substance of anaphilaxys = SRS-A)*, denumire sugestivă pentru modul lor de a acționa. Din această grupă:

~ **Montelukast sodic (Singulair®)** este indicat – la fel ca inhibitorii degranulării mastocitare menționați mai sus – în tratamentul de fond al astmului (în perioadele intercritice), neavând efect asupra crizei în desfășurare. Administrare orală.

24.5.5.2. Derivați xantinici

Aceștia acționează prin scăderea tonusului musculaturii netede a bronhiilor mici și cresc forța de contracție a miocardului. Sunt indicați în cazurile rare unde nu se pot utiliza bronhodilatatoarele β2-adrenergice. *R.adv.:* tulburări cardiace, convulsii. Dintre xantine:

Tabelul 24.2. Clasificarea medicației antiastmatice

Grupa farmacologică	Subgrupa	D.C.I.	Denumiri comerciale și forme de prezentare	Observații
β2-adrenergice (simpatomimetice)	β2-adrenergice selective (acționează în special asupra receptorilor β2)	Albuterol (Salbutamol)	Salbutamol (aerosoli din spray; comprimate; sirop). Ventolin® (aerosoli din spray; soluție ptr. aerosoli; sirop; comprimate)	Ind.în criza de astm ca aerosoli; în tratamentul de întreținere se administrează pe cale sistemică
		Fenoterol	Berotec	
		Formoterol	Atimos® (aerosoli din spray)	
		Salmeterol	Serevent® (aerosoli din spray)	Durată de acțiune mai lungă; indicat și în tratamentul pe termen lung al astmului
Glucocorticoizi inhalatori		Beclometazon dipropionat (B.D.P.)	Becotide®; Clenil® Jet (ambele aerosoli din spray)	Glucocorticoizii inhalatori au efect local antiinflamator și antialergic. *Ind.*: tratamentul de întreținere (perioadele intercritice, de latență) din cursul astmului bronșic și NU în criza de astm
		Budesonid	Frenolyn®; Tafen Novolizer (ambele sub formă de pulbere inhalatorie)	
		Fluticazonă	Flixotide® Inhaler (aerosoli din spray; pulbere inhalatorie)	
Glucocorticoizi de uz sistemic	Hidrocortizon hemisuccinat i.v. prednisolon (Solu-Decortin) i.v.; metil-prednisolon (Medrol p.o.; Solu-Medrol i.v.); dexametazonă p.o. și i.v.; prednison p.os			Indicați în crizele severe și în starea de rău astmatic
Anticolinergice		Bromura de ipratropium	Atrovent® (aerosoli din spray; soluție inhalatorie); Ipraxa (sol.inhalatorie)	Efect parasimpatolitic, combătând bronhoconstricția din criza de astm.
Xantine	Aminofilină	Miofilină	Miofilin® (capsule; fiole ptr. i.m., i.v.)	Utilizate tot mai rar. Reacții adverse numeroase.
	Teofilină	Teofilină	Teotard® (caps.cu eliberare prelungită)	
Antagoniști ai receptorilor pentru leucotriene		Montelukast sodic	Singulair® (comprimate filmate; compr. masticabile) granule)	Efect prin blocarea receptorilor leucotrienelor (eicosanoide cu acțiune inflamatorie și bronhoconstrictoare)

~ **Aminofilina (Miofilin®)** – administrare orală și i.v. în criza de astm bronșic și în șocul anafilactic (în caz de bronhospasm)

~ **Teofilina (Teotard®** – capsule cu eliberare prelungită) *ind.* în tratamentul de fond al astmului bronșic (perioadele intercritice).

24.5.5.3. Glucocorticoizi de uz sistemic [→ Cap.14 HORMONI PENTRU ADMINISTRARE SISTEMICĂ]

Glucocorticoizii sub forma sistemică se utilizează în special în crizele severe de astm bronșic și în starea de rău astmatic, în asociere cu alți agenți terapeutici împotriva astmului, descriși mai sus. Se folosesc:

~ **Hidrocortizon hemisuccinat** – administrare i.v.

~ **Prednisolon (Solu-Decortin®)** – administrare i.v.

~ **Metilprednisolon (Medrol®; Solu-Medrol®; Solu-Decortin® H)** – administrare orală, i.m. și i.v.

~ **Dexametazonă** – administrare per os și i.v.

~ **Prednison** – comprimate.

24.5.6. STRATEGIA TERAPEUTICĂ ÎN ASTMUL BRONȘIC

Tratamentul astmului bronșic diferă în criză față de cel din perioada intercritică.

a) În criza de astm bronșic se acționează direct și energic asupra rețelei de bronhii mici și bronhiole (care sunt implicate în tulburările respiratorii intense) prin inhalarea de bronhodilatatoare simpatomimetice selective (tip Salbutamol, Fenoterol etc.)., doza de puff-uri necesare fiind în raport cu vârsta, cu intensitatea și durata crizei, cu răspunsul la tratament. Se poate asocia un glucocorticoid pe cale sistemică (hidrocortizon hemisuccinat, prednison sau Solu-medrol), mai rar un derivat xantinic (Miofilin). Oxigenul devine necesar dacă apare cianoză persistentă sau dacă se instalează starea de rău astmatic.

b) În perioada intercritică se poate institui terapie antiinflamatorie locală cu glucocorticoizi inhalatori (tip beclometazon dipropionat sau fluticazon) în funcție de persistența unor fenomene respiratorii și a alterării probelor funcționale ventilatorii (dintre care cea mai importantă este debitul expirator de vârf [***peak expiratory flow = PEF***] care NU trebuie să fie scăzut sub 80 % față de normal). Tot în perioada intercritică se administrează un inhibitor al degranulării mastocitare (tip acid cromoglicic) sau un antagonist al receptorilor pentru leukotriene (tip Singulair). Dacă s-a depistat alergenul cauzal, se face desensibilizare specifică cu concentrații și doze progresive din suspensii sterile și filtrate de antigen, injectate subcutanat. Se mai utilizează unele proceduri de balneofizioterapie, climatoterapie, ședințe prelungite într-o salină.

25. MEDICAȚIA ANTIALERGICĂ
[Antihistaminic agents]

DEFINIȚII & EXPLICAȚII

Anticorpi = gama-globuline plasmatice care au suferit modificări sub acțiunea unor proteine străine de organism (sau a altor substanțe străine, aparținând domeniului non-self, incluse sub denumirea de antigene), în sensul că au căpătat proprietatea de a memora aceste antigene (memorie imună), de a le recunoaște la un nou contact (uneori după zeci de ani!) și de a reacționa cu ele (uneori în sens benefic pentru organism alteori în mod nociv). Anticorpii sunt suportul imunității umorale față de numeroase bacterii, virusuri, toxine. Există anticorpi transmiși transplacentar de la mamă și care protejează sugarul în primele luni de viață împotriva unor boli infecțioase, dacă mama le-a avut în cursul vieții (scarlatină, rujeolă, varicelă). Există anticorpi produși activ de organism în urma unor boli infecțioase dobândite, care astfel nu se mai repetă toată viața: rujeola, scarlatina, varicela, parotidita epidemică, febra tifoidă. Se pot produce anticorpi, realizați tot activ dar artificial, prin vaccinări, utilizând produse biologice atenuate (vaccinarea împotriva rujeolei, a rubeolei, a poliomielitei) sau inactivate (împotriva gripei, difteriei, tetanosului, tusei convulsive, hepatitei cu virus B). De notat că anticorpii apăruți în urma vaccinărilor pot avea o durată limitată de existență (dar foarte variabilă la diferitele tipuri de anticorpi).

Antigene = substanțe străine de organism (aparțin domeniului non-self) și care, prin contact cu acesta, au capacitatea de a produce apariția de anticorpi specifici. Anticorpii îi vor recunoaște la un contact ulterior și vor reacționa cu ei în diferite moduri (benefic sau nociv).

Alergie = reacție a organismului modificată față de unele substanțe străine (alergene, antigene, cel mai adesea de natură proteică, aparținând obligatoriu domeniului non-self) cu care a venit în contact anterior sau față de care este „sensibil" din naștere. Această reacție este datorită modificării unor gama-globuline din plasmă, care devin anticorpi, având proprietatea de a recunoaște antigenele și de a reacționa ulterior cu ele prin neutralizare, precipitare, aglutinare,

liză etc. Unele din aceste reacții sunt favorabile organismului, ca spre exemplu apărarea față de germeni infecțioși sau toxine. Alte reacții sunt nocive, declanșând tulburări câteodată severe (ex.: criza de astm, șocul anafilactic, boala serului etc.)

Non-self = care nu îi aparține, care îi este străin = domeniul care include substanțe și structuri moleculare străine de organism care au proprietatea de antigene, adică de a declanșa răspunsuri imune (formarea de anticorpi specifici) din partea acestuia, când vin în contact.

Reacții de hipersensibilitate (reacții alergice) = manifestări (uneori extrem de intense!) produse în organism la reîntâlnirea antigen-anticorp și care sunt mediate de regulă de anumite substanțe secretate de țesuturi. Există 4 tipuri de reacții de hipersensibilitate (reacții alergice), clasificate după Gell și Coombs, astfel:

~ reacția alergică de tip I (reacția anafilactică, reacție de sensibilitate imediată) este rezultatul combinării de antigene cu anumiți anticorpi circulanți (reagine), se produce fiind mediată prin histamine și kinine (a se vedea mai jos) și se manifestă rapid. NU participă complementul seric. Clinic, se poate manifesta prin șoc anafilactic, urticarie, edem alergic (Quincke), febră de fân, criză de astm bronșic;

~ reacția alergică de tip II este o reacție citotoxică: unele celule reacționează cu anticorpii specifici, la acest fenomen participând și complementul seric. Manifestări clinice: reacții posttransfuzionale; ictero-anemia hemolitică a nou-născutului prin incompatibilitate feto-maternă de factor Rh sau de grup sanguin ABO; trombocitopenii postmedicamentoase;

~ reacția alergică de tip III este semitardivă, se produce prin depunerea (precipitarea) de complexe antigen-anticorp (complexe imune) solubile în țesuturi și în vase. Participă complementul seric, unele amine vasoactive, celule fagocitare și enzime lizozomale. Clinic se manifestă ca boala serului, fenomenul Arthus (necroză la locul injectării antigenului), unele boli autoimune (lupus eritematos sistemic, panarterită nodoasă, artrită reumatoidă, anemie hemolitică autoimună);

~ reacția alergică de tip IV (reacție de sensibilitate tardivă) este mediată celular, adică se produce fără prezență de anticorpi, are loc în urma eliberării de limfokine de către limfocitele T sensibilizate, și se manifestă cu întârziere. Aici se încadrează testul la tuberculină (adică IDR la PPD), reacții de tip citotoxic manifestate prin rejecția grefelor de organ de la donator străin (alografe), dermatitele de contact, alergiile bacteriene și imunitatea mediată celular.

Self = care îi aparține, care îi este propriu = domeniul care include substanțe și structuri moleculare proprii ale organismului și față de care

acesta – recunoscându-le – în mod normal NU reacționează prin crearea de anticorpi împotriva lor.

* * *

25.1. ALERGENI ȘI ANTIGENE
[Allergens and antigens]

Sunt de fapt noțiuni sinonime dar utilizarea termenilor este diferită, după momentul în care acționează. Se folosește termenul de antigen (substanță din domeniul non-self) atunci când – în contact cu organismul – generează formarea anticorpilor. Se folosește termenul de alergen, atunci când, aceeași substanță, revenind în contact cu organismul, declanșează reacții, uneori de o mare intensitate.

Alergenii (antigenele), aparținând obligatoriu domeniului non-self, au structuri foarte variate, putând fi:

Substanțe chimice simple: iodul (din medicamente și din mediile de contrast).

Alergeni alimentari (= trofalergeni):
- preparate din carne: cârnați, afumături, conserve, mezeluri, pateu de ficat;
- oul (în special albușul, prin prezența ovalbuminei);
- lactate: laptele de vacă (la copiii mici), brânzeturi topite sau fermentate (inclusiv șvaițer);
- preparate și conserve de pește;
- raci;
- ciocolată, cacao și produsele de cofetărie care le conțin;
- unele fructe oleaginoase (alune, arahide, motiv pentru care pe unele linii aeriene lungi NU se servesc pasagerilor ca să nu declanșeze o criză în timpul zborului!);
- fragi și căpșune.

Alergeni bacterieni din diferite focare din organism (antigenele streptococice).

Alergeni parazitari produși de *Ascaris lumbricoides* (= limbrici), de chistul hidatic datorat larvelor de *Taenia echinococcus*, de particule de acarieni adăpostiți în pături și așternuturi.

Unele vaccinuri injectabile.

Seruri heterologe hiperimune preparate pe cal: ser antidifteric, ser antitetanic, ser antibotulinic (determină deseori boala serului și din acest motiv sunt astăzi înlocuite cu imunoglobuline umane specifice, preparate pe voluntari).

Produse de sânge și derivate: sânge total; concentrat eritrocitar; concentrat trombocitar (***ATENȚIE***, NU se recomandă administrarea repetată sistematic de concentrat trombocitar, deoarece generează producerea de anticorpi antiplachetari!); nici de concentrat leucocitar (cel mai alergizant); nici de globulină antihemofilică (***ATENȚIE,*** introdusă în mod repetat, induce formarea de inhibitori = anticorpi față de factorul VIII al coagulării, făcând inoperante administrările ulterioare și necesitând preparate speciale tip **FEIBA**).

Medicamente: preparatele cu iod menționate mai sus; penicilina G injectabilă, moldamin, unele sulfonamide, asparaginaza.

Produse de sânge și derivate: sânge total, concentrat eritrocitar, concentrat trombocitar, concentrat leucocitar (în special!).

Pneumalergeni = particule submicroscopice (de nivel molecular!) inhalate pe căile respiratorii:
- de origine vegetală: mucegaiuri, polen, particule de fân;
- de origine animală: peri de animale (câini, pisici, iepuri), puf de păsări, particule din corpul unor acarieni microscopici care trăiesc în pături;
- produse cosmetice și farduri;
- praf de casă;
- particule din scame de țesături: pături, draperii;
- particule de produse industriale incinerate;
- fumul de țigară.

Veninuri inoculate prin înțepături de insecte: albine, viespi, păianjeni.

25.2. MANIFESTĂRI ALERGICE
[Allergic reactions]

Oferă o gamă extrem de variată de simptome la nivelul a diferite organe sau structuri. Se semnalează:

25.2.1. MANIFESTĂRI ALERGICE CUTANATE (ALERGODERMII) *[Skin allergic response]*

Sunt dermatoze alergice care pot îmbrăca diferite forme.

~ **Urticaria acută** (extrem de pruriginoasă!) produsă de următorii alergeni posibili: alimente de origine animală conservate; albuș de ou; arahide; fragi și căpșuni, precum și de numeroase medicamente (barbiturice, penicilină, medii de contrast radiologice conținând iod, L-asparaginaza); produse de sânge și derivate, seruri heterologe hiperimune (utilizate în seroterapie).

~ **Prurit**, fără modificări ale aspectului pielii: aceiași alergeni.

~ **Edeme alergice (edem angioneurotic)**: aceiași alergeni.

~ **Eritrodermii pruriginoase**: produse de penicilină, săruri de aur [sărurile de aur NU mai apar în nomenclatorul de medicamente din ultimul an].

~ **Exantem rujeoliform, rubeoliform** sau **scarlatiniform** (apărând uneori după un interval liber de câteva zile): peniciline semisintetice (ampicilina); sulfonamide; derivați pirazolonici [NU mai apar în nomenclatorul de medicamente din ultimul an]; griseofulvină.

~ **Eritem nodos** și **eritem polimorf**: pot apărea ca manifestări alergice în primoinfecția TBC; după sulfonamide (cotrimoxazol = Tagremin®); rifampicină; difenilhidantoină (= fenitoin).

~ **Eczema constituțională** («clasică») cu leziuni exudative veziculo-scuamoase și foarte pruriginoase.

~ **Erupții acneiforme** (mimează acneea vulgară): produse de corticosteroizi; medicamente cu iod sau cu brom; săruri de litiu; hormoni progestativi; aplicații locale de gudroane sau oleum cadini.

~ **Sindrom Stevens-Johnson** (ectodermoză erozivă pluriorificială gravă cu stomatită și conjunctivită): carbamazepin, fenitoin, etosuximid (toate trei sunt antiepileptice) sulfonamide; fenotiazine (Romergan); antidiabetice orale (Meguan®, Tolbutamid®).

~ **Sindrom Lyell** (epidermoliză necrozantă gravă cu stomatită, conjunctivită și tulburări hidroelectrolitice): sulfonamide; fenitoin; penicilină.

~ **Pigmentații cutanate** pot apărea în tratamente de lungă durată cu: fenotiazine (Romergan); unele citostatice (bleomicină, ciclofosfamidă, 5-fluorouracil, hidroxiuree); griseofulvină; unele anticoncepționale.

~ **Dermatite de contact**, apărute sub acțiunea unui alergen asupra pielii (săpunuri, detergenți, obiecte de îmbrăcăminte din lastex).

25.2.2. MANIFESTĂRI ALERGICE RESPIRATORII *[Respiratory allergic response]*

Sunt produse de pneumalergenele menționate la § 25.1. Aici se includ:

~ **Rinita alergică**

~ **Febra de fân**

~ **Astmul bronșic**, cea mai importantă afecțiune respiratorie de natură alergică. Este caracterizat prin crize de dispnee expiratorie paroxistică cu durata de câteva ore, crize care sunt separate între ele prin perioade de acalmie de durată variabilă (perioade intercritice).

25.2.3. MANIFESTĂRI ALERGICE OCULARE *[Ophtalmic allergic response]*

~ **Conjunctivita catarală,** cu aspect iritativ și pruriginoasă.

25.2.4. MANIFESTĂRI ALERGICE DIGESTIVE *[Gastrointestinal allergic response]*

~ **Diareea laptelui de vacă** la sugari și copii mici.

~ **Colici abdominale, vărsături** și **diaree** apărute după ingerarea unor trofalergene dintre cele enumerate mai sus.

25.2.5. MANIFESTĂRI ALERGICE SISTEMICE GRAVE *[Severe systemic allergic response]*

~ **Șocul anafilactic**: apare la înțepături de viespe, la o injecție cu penicilină sau la puncționarea unui chist hidatic, dacă lichidul din chist vine în contact cu țesuturile. În câteva minute are loc prăbușirea circulației periferice și a tensiunii arteriale, apariția unei erupții cutanate și a edemelor periferice (posibil și edem glotic, cu potențial de mare gravitate!), tahicardie cu puls filiform, febră dar cu extremitățile reci. Poate evolua rapid către deces.

~ **Boala serului** apare la 6-10 zile de la administrarea unui ser heterolog hiperimun (ser antitetanic, ser antidifteric, ser antibotulinic etc.). În ultimii ani însă, înlocuirea acestor seruri cu imunoglobuline umane specifice, obținute pe voluntari (și având un titru de anticorpi superior celor obținuți prin serurile de animale) a făcut ca boala serului să treacă în domeniul rarităților.

25.3. ANTIHISTAMINICE DE UZ SISTEMIC
[Antihistaminic agents for systemic use]

[Cod ATC: R 06]

Acțiunea acestor agenți se exercită asupra receptorilor histaminici tip H_1 care se găsesc aproape în toate organele, țesuturile și structurile din organism, având asupra lor un efect blocant (antagonist). În acest fel, fenomenele intense și uneori foarte grave produse de reacțiile între antigene și anticorpii specifici sunt mult diminuate. (Reamintim că există și antihistaminice care blochează receptorii histaminici tip H_2 situați în mucoasa gastrică dar acestea au numai efect local, scăzând aciditatea gastrică și fiind indicate în tratamentul ulcerului gastroduodenal [→ cap. 7, § 7.1. 2. ANTIHISTAMINICE H2]). ***ATENȚIE,*** deși astmul bronșic are substrat alergic, din cauza complexității mecanismului de producere a crizelor, antihistaminicele „clasice" NU fac parte din tratamentul crizei și sunt foarte rar utilizate în scop profilactic. (Reamintim că în astmul bronșic, rolul important ca tratament revine în criză

Tabelul 25.1. Antihistaminice de uz sistemic (inhibitoare ale receptorilor H_1) și unele antihistaminice de uz topic (local)

Grupa	D.C.I.	Denumiri comerciale și forme de prezentare	Indicații și observații
ANTIHISTAMINICE DE GENERAȚIA I (efecte secundare sedative; diminuează performanțele psihomotorii; necesită mai multe prize /zi)			
Amino- alchileteri (etanolamine)	Clemastină	Tavegyl® (comprimate)	Rinopatii alergice, inclusiv febra de fân; urticarie; edem Quincke; dematoze pruriginoase; eczeme acute & cronice
Alchilamine substituite	Clorfeniramină	Clorfeniramină (comprimate)	
	Difenhidramină	Calmaben® (drajeuri) Dermodrin® (unguent)	Se prezintă sub ambele forme de administrare: pentru uz sistemic și ptr. uz topic
	Dimentiden	Fenistil® (gel ptr. uz topic)	Antipruriginos de uz local, *ind.* și în înțepături de insecte
Fenotiazine	Prometazină	Romergan (sirop)	Rinite alergice sezoniere & perene; rinită vasomotorie; conjunctivite alergice; urticarie; edem angioneurotic; reacții alergice transfuzionale; sedare preoperatorie; adjuvant ptr. analgezie postopera torie; antiemetic postoperator
Piperidine	Ciproheptadină	Peritol® (comprimate, sirop)	Rinite alergice (= vasomotorii); urticarie acută și cronică; boala serului; exanteme medicamentoase; prurit; eczeme; edem angioneurotic; febra de fân; neurodermatite; înțepături de insecte; migrene; anorexie psihogenă; stări de convalescență

(continuare în pagina următoare)

Tabelul 25.1. *(continuare)*

Grupa	D.C.I.	Denumiri comerciale și forme de prezentare	Indicații și observații
	Ketotifen	Ketof®; (sirop); Zaditen® (picături oftalmice)	Se prezintă sub ambele forme de administrare: pentru uz sistemic și pentru uz topic (oftalmic)
ANTIHISTAMINICE DE GENERAȚIA a II-a (nesedative; efect de lungă durată, unele dintre ele administrându-se în doză unică pe zi)			
Piperidine (Piperazine)	Cetirizină	Alerid® (comprimate)	Rinite alergice sezoniere și perene; conjunctivite alergice; urticarie, inclusiv urticaria cronică idiopatică
		Zyrtec® (soluție orală)	
	Desloratadină	Aerius® (comprimate filmate, sirop)	Rinită alergică sezonieră; urticarie cronică idiopatică
	Fexofenadină	Telfast® (comprimate filmate)	
	Levocetirizină	Xyzal® (comprimate filmate)	Rinite alergice sezoniere & perene; uricarie idiopatică cronică
	Loratadină	Flonidan® (comprimate, suspensie orală)	Boli alergice; profilaxia IACRS la copii
		Claritine® (comprimate, sirop)	Rinite alergice; urticarie cronică
		Symphoral® (comprimate)	Rinite alergice sezoniere și perene; urticarie; alte dematoze alergice
Combinații	Loratadină + pseudoefedrină	Clarinase® (comprimate cu eliberare modificată)	

β2-stimulantelor adrenergice selective inhalatorii, iar între crize glucocorticoizilor inhalatori).

În prezent, antihistaminicele cu acțiune blocantă pe H_1 sunt clasificate în două grupe:

25.3.1. ANTIHISTAMINICE DE GENERAȚIA I *[First-generation antihistamines]*

Medicamentele din această grupă au – în afara acțiunii antialergice – și numeroase *reacții adverse*: pot produce somnolență, sedare și încetinirea reacțiilor (***ATENȚIE*** la conducerea autovehiculelor!), confuzie, cefalee, amețeli, tulburări ale acuității vizuale, uscăciunea mucoasei bucale, anorexie, greață. Pentru obținerea beneficiului, administrarea lor se face divizat în 2-3 prize pe zi. Din această grupă fac parte:

~ **Prometazina (Romergan** – sirop) este unul dintre cele mai utilizate antihistaminice sistemice, cu *indicații* în numeroase manifestări alergice cutanate și rinofaringiene. Are însă *efecte secundare* sedative intense, iar în intoxicația acută trece inițial printr-o fază de agitație paradoxală. Este *contraindicată* conducerea autovehiculelor și manevrarea utilajelor grele și periculoase în perioada tratamentului.

~ **Clemastina (Tavegyl®** – comprimate) este un antihistaminic de generația I mai bine tolerat dar trebuie evitat de către conducătorii auto.

~ **Ciproheptadina (Peritol®** – sirop, comprimate) are efect antihistaminic mai slab, fiind utilizată frecvent împotriva anorexiei.

~ **Ketotifen (Ketof®** – comprimate, sirop; **Zaditen®** – picături oftalmice). Blochează receptorii H_1, având acțiune antianafilactică și antiastmatică pe care o realizează prin inhibarea mediatorilor chimici: histamina și substanța cu reacție lentă a anafilaxiei [SRS-A]. Utilizat anterior în profilaxia crizelor de astm, în prezent acestea beneficiază de o medicație mult mai eficientă [→ cap.24, § 24.5. MEDICAȚIA ANTIASTMATICĂ]. Sub forma de picături oftalmice Zaditen® este utilizat în conjunctivita alergică.

25.3.2. ANTIHISTAMINICE DE GENERAȚIA a II-a *[Second-generation antihistamines]*

Prezintă avantajul unor reacții adverse mult reduse (NU sunt sedative) și au efect cu durată mai lungă, necesitând deci o singură administrare pe zi, unele maximum de două ori pe zi. Din această grupă fac parte:

~ **Loratadina (Claritine®** – comprimate, sirop) are *indicații în* manifestări alergice cutanate și rinofaringiene. În doze uzuale NU este sedativ. Administrare într-o singură priză orală în 24 de ore.

~ **Desloratadina (Aerius®** – comprimate filmate, sirop) este *indicată* în manifestări alergice cutanate, rinofaringiene și în urticaria idiopatică cronică. Se administrează într-o singură priză orală în 24 de ore.

~ **Cetirizina (Zyrtec®** – soluție orală) are *indicații* în manifestări alergice cutanate, rinofaringiene și oculare. Administrare în priză unică orală, seara la culcare.

~ **Levocetirizina (Xyzal®** – comprimate filmate) cu aceleași *indicații,* are un efect mai intens decât cetirizina. Administrare în priză orală unică /24 ore.

26. MEDICAȚIA ORGANELOR SENZITIVE
[Drugs affecting organs of special sense]

26.1. PRODUSE OFTALMOLOGICE
[Ophtalmic agents] [Cod ATC: S 01]

Dintre produsele pentru uz local folosite în afecțiuni oculare, vom regăsi (într-o altă formă de prezentare, firește) antibiotice care există și pentru administrare sistemică, antivirotice care apar și cu uz sistemic, glucocorticoizi din diferite grupe, antiinflamatoare nesteroidiene. De asemenea se vor regăsi produse similare din dermatologie, unde se livrează și pentru uz topic. Există însă diferențe între medicamentele pentru uz sistemic și aceleași substanțe pentru uz oftalmic, nu numai de prezentare ci și de concentrație. Ex.: unguentul oftalmic cu aciclovir are concentrația 3 %, deci mai mică decât crema cu aciclovir pentru uz dermatologic (indicată în herpes cutanat și herpes genital) unde se prezintă în concentrație de 5 %.

De notat că produsele pentru uz topic în oftalmologie NU se aplică pe globul ocular ci în fundurile de sac conjunctivale superior și inferior.

26.1.1. ANTIINFECȚIOASE PENTRU UZ LOCAL OFTALMOLOGIC *[Antiinfectious agents for ophthalmic use]* [Cod ATC: S 01 A]

26.1.1.1. Antibiotice de uz oftalmologic

Ochiul și anexele lui pot fi afectate de o mare varietate de germeni bacterieni: stafilococi diferite tipuri, *Haemophilus influenzae, Klebsiella, Escherichia coli, Proteus mirabilis, Salmonella, Pseudomonas aeruginosa* etc. Deseori poate fi necesar examenul bacteriologic al secrețiilor locale cu antibiograma. Dintre antibioticele de uz oftalmologic:

~ **Gentamicină** – soluție ptr. picături oftalmice. Se folosește și în scop curativ dar și profilactic, după arsuri, plăgi, intervenții chirurgicale etc.

~ **Tobramicină** – sol. ptr. picături oftalmice & unguent oftalmic

~ **Netilmicină** – sol. ptr. picături oftalmice & unguent oftalmic

~ **Kanamicină** – ung. oftalmic. Utilizat în scop curativ și profilactic

~ **Azitromicină** – sol. ptr. picături oftalmice. Printre alte *indicații*: conjunctivita granuloasă (trahomul) produsă de *Chlamydia trachomatis* (***ATENȚIE***, conjunctivita granuloasă este contagioasă!)

~ **Ciprofloxacin** – sol. ptr. picături oftalmice & unguent oftalmic

26.1.1.2. Antivirotice de uz oftalmologic

~ **Aciclovir (Zovirax®** – ung.oftalmic). Eficient față de *Herpes simplex virus* tip 1 și 2 (produc keratita herpetică) și față de virusul varicelo-zosterian.

~ **Ganciclovir** – gel oftalmic. *Ind.*: keratita herpetică

26.1.2. ANTIINFLAMATOARE PENTRU UZ LOCAL OFTALMOLOGIC *[Antiinflammatory agents for ophthalmic use]* [Cod ATC: S 01 B]

Includ:

26.1.2.1. Glucocorticoizi de uz oftalmologic

~ **Dexametazonă** – sol. ptr. picături oftalmice. *Ind.*: profilaxia și tratamentul inflamațiilor oculare postoperatorii.

26.1.2.2. Antiinflamatoare nesteroidiene de uz oftalmologic

~ **Indometacin** – sol. ptr. picături oftalmice. *Ind.:* inflamația polului anterior al globului ocular postoperatorie sau poattraumatică (profilaxie și tratament).

~ **Diclofenac** – sol. ptr. picături oftalmice.

26.1.3. PRODUSE ANTIGLAUCOM *[Antiglaucoma agents]* [Cod ATC: S 01 E]

Se va deosebi glaucomul cu unghi deschis de cel cu unghi închis.

26.1.3.1. Agenți ai sistemului nervos vegetativ pentru uz local oftalmologic

 # Simpatomimetice de uz oftalmologic

~ **Brimonidin (Brimonal®** – soluție pentru picături oftalmice). Agonist al receptorilor α_2-adrenergici, scade presiunea intraoculară. *Ind.*: glaucom cu unghi deschis sau hipertensiune intraoculară.

 # Parasimpatomimetice de uz oftalmologic

~ **Pilocarpina** (soluție ptr. picături oftalmice). Produce mioză. *Ctrind.*: iridociclită.

~ **Acetilcolină (Miochol E®** – fiole bicompartimentate cu liofilizat + solvent ptr. soluție intraoculară). Determină mioză. *Ind.:* în intervențiile chirurgicale intraoculare care necesită mioză rapidă și completă.

 # Betablocante de uz oftalmologic

~ **Timolol (GelTim®** – gel oftalmic). Scade rapid presiunea intraoculară. *Ind.*: glaucom.

~ **Betaxolol** (sol. ptr. picături oftalmice). *Ind.*: glaucom cronic cu unghi deschis, hipertensiune intraoculară.

26.1.3.2. Analogi ai prostaglandinelor de uz oftalmologic

~ **Latanoprostum (Glautan®** – sol. ptr. picături oftalmice). Scade presiunea intraoculară. *Ind.*: glaucom.

26.1.4. MIDRIATICE și CICLOPLEGICE *[Mydriatics and cycloplegics]*

 # Anticolinergice

~ **Tropicamidă (Mydriacyl®** – sol. ptr. picături oftalmice). *Ind.*: ca midriatic în scop diagnostic și în tratamentul sinechiilor (alipirea a două structuri intraoculare care în mod normal sunt separate; ex.: alipirea irisului la cornee sau la cristalin).

26.2. PRODUSE OTOLOGICE *[Otic agents]* [Cod ATC: S 02]

26.2.1. ANALGEZICE ȘI ANESTEZICE LOCALE AURICULARE *[Analgesics and local anesthetic agents for otic use]* [Cod ATC: S 02 DA]

~ **Otirelax®** (flacon cu soluție ptr. uz extern, instilații auriculare) conținând fenazonă + lidocaină

26.2.2. COMBINAȚII DE ANTIBIOTICE CU GLUCOCORTICOIZI PENTRU UZ LOCAL OTIC

~ **Otis-T®** (flacon cu soluție ptr. uz extern, instilații auriculare) conținând fluocinolon acetonid + cloramfenicol + lidocaină. *Ind.:* otită medie congestivă sau supurată.

27. DEZINFECTANTE ȘI ANTISEPTICE *[Disinfectants and antiseptics]*

DEFINIȚII & EXPLICAȚII

Antisepsie = ansamblul procedeelor fizice sau chimice prin care se distrug germenii patogeni existenți pe tegumente, într-o plagă, pe unele obiecte, într-o încăpere etc.

Asepsie = metodă profilactică prin care se asigură absența microorganismelor într-o anumită zonă.

Decontaminare = îndepărtarea de pe obiecte, dintr-o încăpere, dintr-o clădire sau o zonă mai întinsă, a agenților care pot produce contaminarea organismelor vii: bacterii, virusuri, fungi patogeni, substanțe radioactive.

Deparazitare = distrugerea prin diferite mijloace a ectoparaziților omului sau animalelor (păduchi, căpușe, acarieni). Exprimat popular: „ despăduchere".

Dezinfecție = acțiune prin care se urmărește distrugerea tuturor formelor de existență a microorganismelor patogene (forme vegetative și spori), folosind mijloace fizice sau chimice.

Dezinfecție curentă = dezinfecția continuă care se aplică în focarele cu potențial de infecție asupra produselor biologice de la bolnavi sau purtători de germeni, asupra obiectelor, veselei și lenjeriei acestora, asupra mobilei și încăperilor unde au stat, asupra closetelor, băilor, vaselor de noapte utilizate de aceștia.

Dezinfecție terminală = dezinfecția care se aplică în spațiul unde a stat o persoană cu o boală infecțioasă și asupra obiectelor manipulate de ea, după ce a părăsit locul respectiv (în trecut se efectua prin formolizare, astăzi această metodă fiind aproape complet abandonată în favoarea unor detergenți-antiseptici moderni).

Dezinsecție = totalitatea metodelor și mijloacelor de luptă împotriva artropodelor (insecte și acarieni) care au un rol în transmiterea bolilor infecțioase fie ca sursă de infecție, fie numai ca simpli vectori. Sunt folosite mijloace fizice și chimice (insecticide).

Sterilizare = operațiune de distrugere totală a germenilor patogeni (bacterii, protozoare, virusuri, fungi, spori). Se realizează prin procedee fizice

(căldura intensă, fierberea), procedee fizico-chimice (filtrarea) și substanțe chimice (antiseptice).

* * *

Toate produsele din grupa dezinfectante și antiseptice sunt numai pentru uz extern (tegumentele și unele mucoase). ***ATENȚIE***, mucoasa conjunctivală – mai subțire și mai sensibilă – NU beneficiază de acești agenți).

27.1. ALCOOLI
[Alcohols]

Sunt folosiți în special pentru dezinfecția mâinilor, după spălarea lor cu apă și săpun. NU se recomandă dezinfecția plăgilor cu alcooli, care provoacă mari usturimi și nici dezinfecția instrumentarului medical unde poate deteriora părțile metalice. Se utilizează:

~ **Alcool etilic** (C_2H_5–OH) în concentrație de 70 % (este mai eficient decât alcoolul absolut de cca 96 %).

~ **Alcool izopropilic** (C_3H_7–OH)

27.2. COMPUȘI HALOGENAȚI
[Halogenous compounds]

27.2.1. PRODUȘI PE BAZĂ DE IOD [Cod ATC: D 08 AG]

~ **Tinctura de iod,** având un efect caustic deosebit de intens, NU se mai utilizează.

~ **Povidon iodat (PVP – iodină = Betadină**® – sol. ptr. uz extern 10 % și unguent 10% **Iodosept**® – sol. ptr. uz extern 10 %). Iodofor dezinfectant și antiseptic în soluție concentrată pentru uz extern (dezinfecția tegumentelor); ovule vaginale; unguent 10 %; săpun chirurgical cu 7,5 mg PVP-iodină/ml. Este *indicat* pentru dezinfecția pielii înainte de recoltări de sânge, injecții, vaccinări, puncții, poziționarea cateterelor, operații. Se aplică nediluat. *Ctrind.:* hipertiroidism și alte boli ale tiroidei; persoane cu hipersensibilitate la iod; cu 1-2 săptămâni înainte de radioterapia cu iod; în dermatita herpetiformă Dühring-Brocq; la femei gravide din luna a III-a de sarcină până la sfârșitul lactației; la nou-născuți și sugari până la 6 luni.

27.2.2. PRODUȘI PE BAZĂ DE CLOR

~ **Hipoclorit de sodiu** sol. 5,25 % cu eliberare de dioxid de clor, este de domeniul trecutului, fiind tot mai rar utilizat.

~ **Var cloros (clorura de var** = $CaOCl_2$) în soluție de 2,5-3 % mai este încă utilizat pentru suprafețe mari, closete publice, grupuri sanitare din tabere, ploști, scuipători, pentru cantități mari de lenjerie pătată cu secreții patologice de la bolnavi dar folosirea lui devine din ce în ce mai restrânsă prin fabricarea de detergenți-antiseptici moderni și mai ales în dezinfecția inventarului moale, unde are efecte destructive asupra materialului și unde este înlocuit cu decontaminant special pentru lenjerie.

27.3. BIGUANIDE ȘI AMIDINE

[Cod ATC: D 08 AC]

Din această grupă se evidențiază clorura de benzalconiu care este un compus cuaternar de amoniu și se prezintă sub diferite forme, cu indicații variate dar NUMAI pentru uz extern (tegumente și unele mucoase)

~ **Clorhexidină (Dermobacter**® = combinație clorhexidină + clorură de benzalconiu în flacoane cu soluție ptr. uz extern). *Ind.:* asepsia preoperatorie a tegumentelor, plăgi cutanate, irigații ale vezicii urinare, dezinfecția cateterelor și a instrumentelor, conservant ptr. probe de urină în așteptarea dozării glicozuriei.

~ **Dettolmed** (spray cutanat și flacon cu soluție ptr. uz extern) *ind.* pentru curățirea antiseptică a plăgilor superficiale.

~ De menționat că clorura de benzalconiu este folosită și în contracepția locală (intravaginală) sub denumirea **Contracept-M**® (ovule vaginale) și **Pharmatex** (ovule vaginale, capsule moi vaginale, cremă vaginală), având – în aceste forme – acțiune antiseptică față de unele bacterii (gonococ, stafilococ), microorganisme infrabacteriene *(Chlamydia*), protozoare *(Trichomonas vaginalis*).

27.4. SĂRURI DE METALE GRELE
[Heavy metals salts]

~ **Nitrat de argint** ($AgNO_3$) în soluție 1 % este folosit pentru profilaxia oftalmiei gonococice a nou-născutului (***ATENȚIE***, instilarea picăturilor se face în fundul de sac conjunctival superior și inferior la ambii ochi și NU se picură

direct pe cornee). Creionul de nitrat de argint se folosește pentru cauterizarea granuloamelor.

~ **Sulfadiazină argentică (Dermazin®** – cremă; **Cicatrol** – pastă cutanată) este *indicată* în plăgi și arsuri suprainfectate și în tratamentul escarelor.

27.5. AGENȚI OXIDANȚI
[Oxidation agents]

~ **Perhidrol** este soluția apoasă 30 % de peroxid de hidrogen (H_2O_2). Reprezintă forma concentrată, de depozitare (la rece, ferit de lumină) a produsului care NU se utilizează ca atare ci numai după diluare, adică este «soluție-mamă» pentru apa oxigenată.

~ **Apa oxigenată** este soluție de perhidrol 10 %, având proprietăți antiseptice (în special împotriva germenilor anaerobi), fiind și hemostatic local, dezodorizant și decolorant. *Ind.:* spălarea plăgilor, a conductului auditiv extern, la schimbarea pansamentelor.

~ **Permanganat de potasiu** ($KMnO_4$). Cristale violet închis foarte solubile în apă. Pentru uz extern, ca antiseptic, se prepară sol. 1/2.000 – 1/5000. *Ind.* la spălarea plăgilor, spălarea unor regiuni întinse, infectate ale pielii sau cu numeroase elemente de piodermită (ectima), spălături ale mucoaselor, în urologie, ginecologie, otorinolaringologie. În aceeași concentrație este folosit pentru spălături gastrice în intoxicații cu morfină, stricnină, fosfor, acid cianhidric și cianuri, anilină, baze organice azotate, unele ciuperci otrăvitoare, nitriți, sulfonamide. Pentru gargară și spălături largi bucofaringiene soluția va fi mai slabă: 1/10.000. ***ATENȚIE***, NU se asociază cu alcool, glicerină sau perhidrol (pericol de explozie!). În prezent, utilizare tot mai rară.

27.6 COLORANȚI
[Colouring matters]

~ **Violet de gențiana (metil-violet)** soluție apoasă 1 % (putându-se adăuga și 10 % alcool) se utilizează în infecții ale pielii (piodermite, herpes cutanat) și în unele stomatite.

~ **Albastru de metilen *(Methylenum coeruleum*)** sol. 1 % este un colorant fenotiazinic *indicat* în infecții urinare ușoare pe cale orală iar în intoxicații cu substanțe methemoglobinizante (anilină, nitrați, nitriți), ca antidot intravenos sub formă de soluție apoasă sterilă.

27.7. DIVERSE ANTISEPTICE
[Various antiseptics]

~ **Rivanol** sol. 1 %o (mai rar 2 %o) este lactat de etacridină, cu acțiune antiseptică și fungicidă. *Ind.*: piodermite, dezinfecția plăgilor, spălături ale conductului auditiv extern.

27.8. DETERGENȚI-ANTISEPTICI ACTUALI
[Detergents-antiseptics of present interest]

În prezent s-a dezvoltat o vastă industrie de detergenți-antiseptici cu o mare varietate, aceștia fiind diferențiați și destinați în mod special încăperilor (saloanelor de bolnavi) pentru paviment și pereți, mobilierului, grupurilor sanitare, recipientelor pentru produse septice, veselei de la mese și de la bucătărie, lenjeriei de corp și de pat, instrumentarului medical de folosință multiplă (sonde, instrumentar metalic), mâinilor și altor zone de tegumente. Lista lor se amplifică și se perfecționează de la un an la altul.

Secțiunea a III-a:
FARMACOTOXICOLOGIE
[Unit three: PHARMACOTOXICOLOGY]

28. ACȚIUNI (BENEFICE SAU NOCIVE) ALE MEDICAMENTELOR ÎN FUNCȚIE DE VÂRSTĂ
[Drug effects (beneficial or harmful) depending on the age]

DEFINIȚII & EXPLICAȚII

Inhibitorii monoaminooxidazei (IMAO) → cap.31 – INTERACȚIUNI ȘI INCOMPATIBILITĂȚI MEDICAMENTOASE.

Serotonina (= 5-hidroxitriptamina = 5-HT) = autacoid, neurotransmițător și mediator chimic în fenomenele de hipersenibilitate imediată [→ cap.4, § 4.2. AUTACOIZII și → cap.25. MEDICAȚIA ANTIALERGICĂ, Definiții & explicații].

28.1. PARTICULARITĂȚI ALE ADMINISTRĂRII MEDICAȚIEI LA COPII *[Drugs in childhood]*

Administrarea medicamentelor la copii are o serie de caracteristici de care trebuie neapărat ținut seama, pentru a nu risca accidente, uneori grave. Ceea ce pentru un adult reprezintă o substanță necesară și benefică, pentru un copil poate constitui cauza unor reacții adverse sau chiar declanșarea unei intoxicații medicamentoase.

28.1.1. MEDICAMENTE INTERZISE IN DIFERITE PERIOADE ALE COPILĂRIEI *[Drugs forbidden in stages of childhood]*

Pentru siguranța tratamentului la copii se recomandă consultarea atentă a prospectului care însoțește fiecare medicament și respectarea indicațiilor și contraindicațiilor referitoare la diferite vârste. Dăm mai jos exemple de restricții ale unor medicamente pentru anumite perioade ale copilăriei.

Sunt ***interzise la copii și adolescenți sub 18 ani:***

~ Fluoxetin (Anxetin®): antidepresiv de generația a III-a, inhibitor selectiv al recaptării serotoninei; medicament cu administrare orală.

~ Levetiracetam (Keppra®): antiepileptic *indicat* în crize convulsive parțiale; medicament administrat oral.

~ Oxicodon: analgezic opioid, cu o activitate mai intensă decât morfina, cu administrare orală.

~ Rivastigmină (Exelon®): inhibitor al colinesterazei, *ind.* în demența Alzheimer

~ Sertralină: antidepresiv administrat oral.

~ Sibutramin (Reductil®): medicament antiobezitate.

~ Memantin: produs anti-demență.

Sunt ***interzise la copii sub 16 ani:***

~ Lacosamid (Vimpat®): antiepileptic adjuvant în tratamentul crizelor convulsive parțiale.

~ Melatonina (Circadin®): hipnotic de natură endocrină.

Sunt ***interzise la copii sub 15 ani:***

~ Antiparkinsoniene în general.

~ Citalopram (Linisan): antidepresiv, inhibitor selectiv al recaptării serotoninei, administrat oral.

~ Gabapentin (Gabagamma®): antiepileptic adjuvant, indicat în crize convulsive parțiale și în unele nevralgii (ex.: nevralgia de trigemen); medicament cu administrare orală.

~ Medazepam (fost Rudotel®): tranchilizant cu administrare orală.

~ Nefopam: analgezic non-opioid, cu administrare i.m. și i.v.

~ Tianeptin (Coaxil®): antidepresiv serotoninergic și anxiolitic, administrat oral.

Sunt ***interzise sub vârsta de 12 ani:***

~ Acnatac și Duac, preparate antiacneice conținând combinații ale clindamicinei cu tretinoin, respectiv cu peroxid de benzoil.

~ Desloratadină (Aerius®): antihistaminic.

~ Isotretinoin (Roaccutane®): preparat antiacneic de uz sistemic.

~ Ropivacaina (Naropin®): anestezic utilizat pentru rahianestezie.

~ Sumatriptan (Imigran®): antimigrenos, agonist selectiv al receptorilor serotoninergici (5-HT_1) din vasele cerebrale, cu administrare orală.

~ Tiagabin (Gabitril®): inhibitor selectiv al recaptării acidului gamma-aminobutiric (GABA) de către neuroni, indicat ca tratament adjuvant în epilepsia parțială și având administrare orală.

Sunt ***interzise sub vârsta de 6 ani*** următoarele medicamente:

~ Combinații de lidocaină (anestezic local) + adrenalină, preparate injectabile.

~ Metilfenidat (Concerta®): simpatomimetic cu acțiune centrală având efect psihoanaleptic, administrat oral.

~ Oxicarbazepină (Trileptal®): antiepileptic indicat în crize convulsive parțiale sau generalizate secundar, administrat per os.

~ Proclorperazina (Emetiral): antipsihotic și antiemetic cu administrare orală.

~ Tiaprid (Tiapridal®): neuroleptic atipic.

Sunt ***interzise la copii mai mici de 4 ani:***

~ Codeina: opiaceu natural antitusiv, împreună cu toate combinațiile în care intră (toate au administrare orală).

Sunt ***interzise sub vârsta de 3 ani:***

~ Meprobamat: tranchilizant și miorelaxant cu administrare orală.

~ Propofol: anestezic general cu administrare i.v.

~ Trihexifenidil (Romparkin): antiparkinsonian cu administrare orală.

Sunt ***interzise la copii mai mici de 2 ani:***

~ Morfina: analgezic natural din opiu, administrat injectabil (după unii autori)

Sunt ***interzise sub vârsta de 1 an*** (deci la sugari):

~ Ciclobarbital: sedativ și hipnotic cu administrare orală.

Sunt ***interzise sub vârsta de o lună*** (deci la nou-născuți):

~ Mepivacaina: anestezic local utilizat pentru infiltrație tronculară și plexală.

28.1.2. CALCULAREA DOZELOR LA COPII *[Dose calculation in children]*

La majoritatea medicamentelor, dozele pentru copii sunt precizate în documentația care însoțește produsul. Aceste doze sunt exprimate de obicei pentru 24 de ore astfel:

Fie pe perioadele copilăriei: doza la prematuri, la nou-născuți la termen, la sugari, la copii 1-3 ani, la copii 3-7 ani, la copii 7-`12 ani, la copii peste 12 ani, adesea și la adulți, pentru a exista un termen de comparație.

Fie pe kilogram de greutate corporală, aceasta fiind unitatea de referință cea mai frecvent utilizată în pediatrie. Exemplu:

Fenobarbital administrat pe cale orală în doză de întreținere pentru crize convulsive generalizate recurente tip «mare rău epileptic»: 3-5 mg/kgc/24 ore div. în 2-3 prize (dimineața, la prânz și seara) per os.

Anumite medicamente au dozele calculate numai pe metru-pătrat de suprafață corporală și 24 de ore. Este cazul citostaticelor (medicamente anticanceroase). Exemplu:

Vincristina (Oncovin) 1,5 mg/m^2, o administrare o dată /săptămână i.v.

Calcularea suprafeței corporale (S.C.) se face utilizând nomogramele special alcătuite pentru copii sau formula următoare (care este mai puțin exactă și se potrivește numai la tipurile constituționale medii):

$$\text{Suprafața corporală } (m^2) = \frac{4G + 7}{G + 90}$$

(în care G = greutatea corporală a copilului în kg)

Exemplu: Un copil care cântărește 27 de kg are suprafața corporală:

$$\text{S.C.} = \frac{4 \times 27 + 7}{27 + 90} = \frac{115}{117} \approx 1 \text{ m}^2$$

În general toate dozele sunt raportate la 24 de ore, indicându-se apoi numărul de prize în care se divid și intervalele dintre prize. Mai rar este indicată doza pentru o priză (doza/doză) și apoi numărul de prize/24 de ore și intervalele dintre acestea. Aceste două moduri de exprimare, indicând două procedee diferite de calcul (deși în final duc la același rezultat), trebuie citite cu atenție, înțelese și aplicate întocmai.

Exemplu pentru primul procedeu:

Paracetamol 40 mg/kgc/24 ore div. în 4-6 prize egale la intervale de 4-6 ore per os.

Exemplu pentru al doilea procedeu:
Paracetamol câte 10 mg/kgc/doză, repetată la fiecare 6 ore per os.

În cazurile în care se cunoaște doza la adulți dar doza la copii nu este specificată – deși medicamentul este permis la vârsta micului pacient – se aplică una dintre formulele:

$$\text{Doza copil} = \frac{V}{V + 12} \times \text{Doza adult}$$

(în care V = vârsta copilului în ani)

Exemplu. Un copil în vârstă de 6 ani va primi 1/3 din doza adultului, dacă medicamentul este permis la această vârstă.
Sau

$$\text{Doza copil} = \text{Doza adult} \times \frac{\text{Suprafața corporală a copilului } (m^2)}{1{,}73}$$

(în care 1,73 m^2 = suprafața corporală medie a unui adult).

Exemplu. Un copil cu suprafața corporală de 0,85 m^2 va primi jumătate din doza adultului, dacă medicamentul este permis la vârsta lui.

28.2. MEDICAȚIA LA VÂRSTNICI
[Drugs in elderly people]

28.2.1. PARTICULARITĂȚI FIZIOLOGICE ALE VÂRSTEI A III-A CARE INFLUENȚEAZĂ ACȚIUNEA MEDICAMENTELOR
[Physiological features of the elderly patients that can alter drug actions]

După vârsta de 60 de ani (vârsta a III-a), unele structuri și funcții ale organismului suferă o serie de modificări care impun reguli noi în privința administrării medicamentelor. Iată cele mai importante dintre aceste modificări:

~ procentul de apă din corp scade sub 60 %, determinând astfel creșterea concentrației substanțelor hidrosolubile;

~ masa musculară diminuă;

~ țesutul adipos crește procentual și ca valoare absolută, crescând concomitent și timpul de înjumătățire a medicamentelor liposolubile;

~ scade capacitatea vitală și capacitatea pulmonară totală;

~ scade debitul cardiac;

~ în consecință diminuă și rata de metabolizare a unor medicamente din ficat, având drept consecință riscul acumulării lor;

~ scade filtratul glomerular, scăzând astfel și eliminarea renală a unor substanțe și prelungindu-se efectele lor (care pot fi favorabile sau adverse);

~ apar fenomene degenerative articulare tip artroză, care impun medicația corespunzătoare;

~ există tendința la demineralizare osoasă (osteoporoză), necesitând aport suplimentar de calciu, vitamina D precum și tratamente de profil [→ cap.19, § 19.4. MEDICAȚIA OSTEOPOROZEI ȘI A ALTOR AFECȚIUNI OSOASE DECALCIFIANTE].

~ vârstnicii au o sensibilitate crescută față de tranchilizante, sedative, hipnotice, antidepresive, anlgezice opioide.

În legătură cu farmacocinetica, există următoarele impedimente și riscuri legate de vârstă:

1. Administrarea medicamentelor pe cale orală sau pe alte căi (intranazal, intraocular) devine nesigură dacă este lăsată pe seama pacienților vârstnici, deoarece aceștia pot uita dozele, orele sau ritmul de administrare și pot omite sau pot repeta unele prize, ajungând la riscul unei supradozări. Pe de altă parte deficiențele de vedere sau tulburările de motilitate (tremurături) fac ca să se greșească numărătoarea picăturilor sau a cantităților de medicamente fragmentate.

2. Absorbția intestinală este încetinită datorită diminuării suprafeței de absorbție intestinală (prin scăderea numărului de vilozități) și scăderii peristaltismului intestinal. În consecință scade și biodisponibilitatea.

3. Distribuția substanțelor în diferitele compartimente ale organismului depinde – printre altele – și de puterea de fixare a serumalbuminelor, care la bătrâni este diminuată. De aici posibilitatea ca în sânge să circule o cantitate mare de medicament liber (nelegat de albumine) care este activ în mod intens.

4. Din cauza creșterii procentuale a țesutului adipos, medicația liposolubilă este fixată mai mult și concentrația ei în sânge scade.

5. Biotransformarea substanțelor medicamentoase, realizată în mare măsură în ficat, este redusă din cauza reducerii volumului hepatic și a activității enzimelor hepatice.

6. Eliminarea medicamentelor prin rinichi este scăzută deoarece la bătrâni numărul de nefroni scade, fluxul sanguin renal este redus, filtratul glomerular, reabsorbția tubulară și secreția tubulară sunt diminuate. Există prin urmare posibilitatea acumulării de substanțe în organism.

7. Toate aceste mecanisme fac ca la bătrâni timpul de înjumătățire a agenților terapeutici să fie prelungit, ducând la riscul acumulării de substanțe în mediul intern. Sunt favorizate astfel reacțiile adverse și chiar fenomene toxice legate de o eventuală supradozare. Se impune deci concluzia ca la bătrâni, dozele să fie în general mai mici decât la adulți sau intervalele de administrare a prizelor să fie mai lungi.

8. Rezistența organismului față de anumite substanțe cu potențial toxic este scăzută la bătrâni. Anestezia generală poate fi urmată de accidente grave, prin deprimarea ireversibilă a centrilor respiratori și vasomotori. Mai demult, o importantă personalitate din clerul bisericii ortodoxe, și-a pierdut viața fiind operat pentru adenom de prostată la vârsta de 92 de ani cu anestezie generală (intervenția se făcea în mod obișnuit cu rahianestezie, dar în acest caz abordarea canalului rahidian nu a fost posibilă, probabil din cauza indurării și calcificării structurilor cartilaginoase care nu au putut fi traversate cu acul!).

28.2.2. MEDICAMENTE UTILIZATE CURENT ÎN GERIATRIE
[Drugs frequently used in geriatrics]

~ **Aslavital®** – preparat tonic conținând procaină (= novocaină) + un factor activator + un factor antiaterogen. *Ind.:* dereglările psiho-somatice ale vârstnicilor; surmenaj fizic și intelectual. Administrare orală (drajeuri) și fiole ptr. i.m.

~ **Gerovital H_3®** – preparat tonic conținând procaină + acid benzoic + clorură de K + fosfat de Na. Aceleași *indicații*. Administrare orală (drajeuri) și fiole inj.

~**Artrostop®** – preparat conținând glucozamină și condroitin sulfat, componente esențiale ale cartilajelor articulare. Aceste substanțe acționează prin regenerarea și consolidarea cartilajelor din articulațiile mari (genunchi, șold etc.) care suferă – la persoanele în vârstă – un proces de degenerare și atrofie. Administrare orală (capsule).

~ **Piracetam (Lucetam®; Nootropil®)** – preparat psihostimulant și nootrop, *indicat* în suferințe cerebrale acute și cronice. Administrare orală și inj.

~ **Piritinol (Encephabol®)** – psihostimulant și nootrop. *Ind.:* arterioscleroză cerebrală; sechele de AVC; stări de astenie. Administrare orală.

~ **Ginkgo biloba (Tanakan®)** – extract din planta cu același nume, *indicat* la vârstnici în tulburări ale funcțiilor cognitive și sechele după AVC. Administrare orală.

~ **Selegilină (Selegos®)** inhibitor selectiv al monoaminoooxidazei (IMAO) *indicat* în stările depresive în general (inclusiv cele din vârsta a III-a). Administrare orală (comprimate).

~ **Donepezil (Aricept®)** – inhibitor al acetilcolinesterazei, *indicat* în demența senilă Alzheimer. Administrare orală.

~ **Rivastigmină (Exelon®)** – tot inhibitor al acetilcolinesterazei; aceeași *indicație.* Administrare orală și sub formă de sistem transdermic (plasture).

~ **Galantamină (Reminyl®)** – inhibitor selectiv, reversibil al acetilcolinesterazei. *Ind.:* tratament simptomatic al demenței Alzheimer. Administrare orală.

~ **Memantină (Ebixa®)** – antagonist al receptorilor glutaminergici din SNC. *Ind.:* boala Alzheimer. Administrare orală.

29. EFECTE ALE MEDICAMENTELOR ÎN CURSUL SARCINII ȘI ALĂPTĂRII
[Drugs effects during pregnancy and breast feeding]

29.1. FACTORII DE RISC AL MEDICAMENTELOR ÎN CURSUL SARCINII
[Hazardous factors of some drugs during pregnancy]

În cursul sarcinii, utilizarea anumitor agenți terapeutici comportă o serie de riscuri pentru produsul de concepție (embrionul uman, respectiv fătul). Medicamentele primite de mamă traversează bariera placentară și trec în circulația fetală, acționând asupra diferitelor organe, mai ales în perioada de organo-geneză (primul trimestru al sarcinii). Greutatea moleculară mare a unui medicament sau legarea lui de proteinele plasmatice ale mamei diminuează trecerea prin placentă. Efectele la care este expus produsul de concepție din partea anumitor substanțe se materializează prin:

 # efecte teratogene, apărute la administrarea unor medicamente între săptămânile a II-a și a VIII-a de sarcină, determinând malformații congenitale majore de genul focomelie, anencefalie etc, luând aspectul unor adevărate "monstruozități" și fiind deseori incompatibile cu o viață de durată;

 # efecte dismorfogene, producând malformații congenitale la diverse organe: cardiopatii congenitale (dacă medicamentele acționează între zilele 20- 40 ale sarcinii); malformații ale tubului digestiv sau ale căilor biliare; malformații congenitale renale și ale căilor urinare; malformații ale SNC (medicamente primite între zilele 15-25 ale gestației).

 # moartea embrionului uman încă din primele zile ale sarcinii.

Din aceste motive a fost concepută o clasificare a medicamentelor în funcție de riscul pe care ele îl reprezintă în cursul sarcinii. [→ Tabelul 29.1]

Factorul de risc A este atribuit medicamentelor care în mod sigur nu au nici un efect nociv asupra sarcinii, fapt demonstrat experimental (pe animale) și clinic.

Factorul de risc B este acordat substanțelor la care nu există dovezi experimentale și nici studii clinice privind periculozitatea lor în primul trimestru

de sarcină. Nu există nici dovezi despre efecte nocive în ultimul trimestru al sarcinii.

Factorul de risc C revine medicamentelor care experimental au arătat efecte nedorite, neexistând însă studii controlate la oameni.

Factorul de risc D se atribuie substanțelor cu efecte nocive pentru embrionul uman, acestea fiind permise femeii gravide numai dacă nu există alternativă terapeutică și dacă ea este expusă unui risc vital.

Factorul de risc X este acordat medicamentelor unde sunt dovezi experimentale și clinice asupra nocivității lor care din această cauză depășește beneficiul terapeutic. Asemenea substanțe sunt net contraindicate în cursul sarcinii.

Tabelul 29.1 Clasificarea medicamentelor în funcție de riscul reprezentat în timpul sarcinii

Factorul de risc	Grupa de medicamente	Medicamente	Observații
Prezintă factor de risc A	Vitamine		
	Preparate cu fier		
	Suplimente nutritive cu substanțe minerale		
	Antihelmintice		
	Hormonii tiroidieni		Nu traversează placenta
Prezintă factor de risc B	Antibiotice beta-lactamice	Peniciline	Antibiotice de elecție în cursul gestației
		Cefalosporine	
	Alte antibiotice și chimioterapice antibacteriene	Macrolide	Excepție claritromicina
		Spiramicina (Rovamicina)	Ind.: toxoplasmoză
		Nitrofurantoin	Ctrind. în trimestrele I și III (în trim.III poate produce anemie hemolitică)
	Antihipertensive	Alfametildopa	
	Beta-blocante adrenergice	propanolol; atenolol; metoprolol	De evitat în trimestrul I. Produc la NN bradicardie & hipoglicemie
	Hipoglicemiante	Insulină	Nu traversează bariera placentară
	Antiemetice	Proclorperazina (Emetiral); trietilperazina (Torecan); metoclopramida (Primperan)	În trimestrul I este de preferat ca antiemetic ondansetronul
	Analgezice-antipiretice	Paracetamol	
	Antiastmatice	Cromoglicat de sodiu	
	Mucolitice	Acetilcisteina	
	Anticolinergice	Atropina, scopolamina	
	Antihistaminice	Dimentiden (Fenistil®); ciproheptadină (Peritol®); loratadină (Claritine®)	

(continuare în pagina următoare)

Factorul de risc	Grupa de medicamente	Medicamente	Observații
Prezintă factor de risc C	Antibiotice și chimioterapice antibacteriene	Aminoglicoside	Toxice pentru rinichi și organul cohleo-vestibular
		Claritromicina	In special administrarea i.v.
		Sulfonamide	Risc de icter nuclear la NN
		Cotrimoxazol (= trimetoprim + sulfametoxazol)	Crește riscul de icter nuclear la NN
		Metronidazol pe cale sistemică (poate fi administrat intravaginal în Trichomonas)	Intervine în sinteza ADN. Ctrind. în trimestrele I și III de sarcină.
	Tuberculostatice	Etambutol	
		Isoniazidă	De evitat în trim.I. Eventual dat în asociere cu vitamina B_6
		Rifampicină	
	Antifungice	Ketoconazol	Ctrind. în administrare sistemică și locală
	Antimalarice	Chinină	Avort, naștere prematură, malformații osoase, surditate
		Clorochină	Permisă în doze mici (100 mg /zi) în profilaxia malariei
	Antihelmintice	Mebendazol	
	Glucocorticoizi (după unii autori, factor de risc B)	Prednison, prednisolon	Moartea fătului în uter, avort, malformații palatine. La NN insuficiență corticosuprarenală
	Diuretice saluretice	Hidroclorotiazidă; furosemid	Scad debitul de perfuzie placentară; hiperuricemie; trombocitopenie la NN
	Cardiotonice digitalice	Digoxina	
	Antihipertensive	Clonidina	
		Dihidralazina	
	Blocante ale canalelor de calciu	Verapamil; diltiazem	

(continuare în pagina următoare)

Factorul de risc	Grupa de medicamente	Medicamente	Observații
Prezintă factor de risc C *(continuare)*	Anticoagulante	Heparina cu greutate moleculară mare	Nu poate traversa bariera placentară totuși se va suspenda înainte de naștere (risc de hemoragii la NN)
	Analgezice opioide	Morfină, Mialgin, Fortral	Sindrom de abstinență la NN
	Analgezice – antipiretice	Acid acetilsalicilic	In trim.III are factor de risc D: prelungirea gestației, inhibarea contracțiilor uterine și hemoragii materne și la NN. Închiderea prematură a canalului arterial
	Metilxantine	Teofilina, Miofilin*	La NN: hiperexcitabilitate, apnee
	Beta-2 adrenergice (antiastmatice)	Albuterol (salbutamol); formoterol; terbutalină; salmeterol	In trimestrul I sunt teratogene
	Antitusive opiacee	Codeina	
	Antihistaminice	Astemizol; clemastină (Tavegyl®); clorfeniramină; prometazină (Romergan);	
Prezintă factor de risc D	Antibiotice și chimioterapice antibacteriene	Tetracicline	Hipoplazie osoasă; îngălbenirea definitivă a smaltului dentar
		Cloramfenicol	Depresie medulară. Sindromul cenușiu al NN
		Fluorchinolone	
	Tuberculostatice	Pirazinamidă	
	Citostatice	Metotrexat	Avort, malformații osoase, anomalii cerebrale
	Antiepileptice	Difenilhidantoină	Malformații craniene, cardiace
		Fenobarbital	In asociere cu hipovitaminoză K produce hemoragii la NN
		Valproat de sodiu	In trimestrul I poate produce mielomeningocel, spina bifida
		Carbamazepină	

(continuare în pagina următoare)

Factorul de risc	Grupa de medicamente	Medicamente	Observații
Prezintă factor de risc D *(continuare)*	Antipsihotice	Săruri de litiu	In trimestrul III produce fenomene toxice la NN
		Benzodiazepine	Detresă a NN cu hipotermie și hipotonie. Sindrom de abstinență la NN
	Antiinflamatoare nesteroidiene	Diclofenac; indometacin	In trimestrul I: risc B. In trim.III, prin inhibarea sintezei prostaglandinelor, produce închiderea prematură a canalului arterial la NN
	Antitiroidiene de sinteză	Carbimazol; tiamazol	Permise în trimestrul I. Guşă la NN; distiroidie
	Chelatori de cupru	Penicilamina (Cuprenil®)	Excepțional permisă în boala Wilson
Prezintă factor de risc X	Antifungice	Griseofulvina	Ctrind. chiar și la femeile care ar putea rămâne gravide în viitor
	Citostatice		In trimestrul I moartea fătului, avort. În trim. III depresie medulară fetală, septicemie și hemoragii ale NN
	Inhibitorii ACE	Captopril; enalapril; lisinopril; perindopril; fosinopril	Leziuni renale; malformații craniene. La NN: oligurie, HTA, hipercalcemie.
	Anticoagulante orale		
	Hormonii sexuali	Estrogenii: estradiol; estriol; Sintofolin®	Malformații ale organelor genitale externe. Cancer vaginal
	Antivitamine K	Warfarina	
	Produse care conțin iod	Expectorante, antiseptice intestinale	Iod^{131}, izotop radioactiv: risc mutagen și teratogen
	Antidiabetice de sinteză		Malformații congenitale grave
	Acid retinoic și derivați	Isotretinoin (Roaccutane®)	Sarcina trebuie evitată cel puțin o lună de la întreruperea tratamentului

29.2. VACCINĂRILE ÎN CURSUL SARCINII
[Immunizations during the pregnancy]

Următoarele vaccinări sunt **interzise** în cursul sarcinii: vaccinarea împotriva rubeolei și împotriva rujeolei care, efectuându-se cu virusuri vii atenuate, prezintă un mare pericol pentru făt prin activarea acestora (produc malformații grave).

Următoarele vaccinări **pot fi efectuate** în cursul sarcinii, dacă deplasările sau situația epidemiologică a zonei unde se află gravida le impune: vaccinarea împotriva febrei galbene, a holerei, a meningitei cerebro-spinale epidemice (meningita meningococică), a febrei tifoide, a hepatitei virale tip A, împotriva gripei (numai vaccinuri cu virus gripal omorît).

Următoarele vaccinări **devin obligatorii** în cursul sarcinii, în anumite condiții: vaccinarea împotriva rabiei la gravide mușcate de animale necunoscute; vaccinarea împotriva tetanosului și a difteriei; vaccinarea împotriva hepatitei virale tip B.

29.3. MEDICAMENTELE ÎN PERIOADA ALĂPTĂRII
[Drugs over the nursing period]

Trebuie ținut seama de faptul că majoritatea substanțelor primite de mamă trec în lapte și astfel își pot exercita efectul asupra sugarului. În cantitățile cele mai mari – având deci o periculozitate mai mare – trec în laptele matern substanțele cu greutate moleculară mică, cele liposolubile și neionizabile. Iată o listă de substanțe și medicamente care pot realiza în lapte concentrații toxice pentru copilul alăptat: alcool; nicotină (la mamele fumătoare); opiacee (pot crea dependență și la sugar!); hipnotice și sedative; antiepileptice; tetraciclină (îngălbenirea dinților); cloramfenicol (depresie medulară); isoniazida (produce deficit de vitamina B_6); metronidazol; anticoagulante orale; săruri de aur (depresie medulară; insuficiență hepatică sau renală); săruri de litiu.

30. REACȚII ADVERSE (EFECTE SECUNDARE) ALE MEDICAMENTELOR
[Adverse reactions (side effects) of drugs]

DEFINIȚII & EXPLICAȚII

Alopecie = căderea părului

Anemie aplastică = scădere numerică importantă a hematiilor și a Hb din sânge, prin insuficiența hematopoiezei (producția de celule sanguine din măduva osoasă roșie, măduva care este hematopoietică), însoțită de regulă și de leucopenie (scădere numerică a leucocitelor) și de trombocitopenie (scădere numerică a trombocitelor). Survine în boala de iradiere, în unele infecții virotice severe (ex. cu HIV), în intoxicația cu săruri de aur, în curele prelungite de chimioterapie citostatică.

Anemie hemolitică = scădere numerică severă a hematiilor și a Hb din cauza distrugerii hematiilor din circulație (hemoliză) prin diferite mecanisme: hematii cu formă anormală sau Hb anormală din naștere (= anemii hemolitice congenitale) sau prin apariția de autoanticorpi [→ cap.25 – MEDICAȚIA ANTIALERGICĂ], venin de șarpe, substanțe toxice etc.

Anemie megaloblastică (anemia pernicioasă Biermer) = scădere numerică marcată a hematiilor dar cu mărirea diametrului acestora (= megaloblaști și megalocite). Apare în carența de vitamina B12, în deficitul de factor gastric intrinsec care favorizează absorbția acestei vitamine și în cazurile de infestare cu botriocefal [→ cap.9, § 9.1. MEDICAȚIA ANTIANEMICĂ și → cap. 23 § 23.2. ANTIHELMINTICE].

Ataxie = tulburare de coordonare a mișcărilor voluntare.

Boala serului = manifestare patologică apărând la 8-12 zile după administrarea unui medicament sau produs biologic (cel mai frecvent după un ser heterolog hiperimun – ex.: vechiul ser antidifteric preparat din ser de cal) și care constă din urticarie, edeme periferice, mărirea ganglionilor limfatici, febră, artralgii.

Diplopie = imagine dublă a obiectelor privite.

Dispareunie = dureri locale resimțite de femei în timpul actului sexual.

Fotodermatită = reacție cutanată sub forma de eritem solar, apărând atunci când un medicament sau metabolitul său se concentrează în piele și absoarbe energia razelor ultraviolete.

Galactoree = secreție lactată excesivă a glandelor mamare în cursul alăptării și care apare între supturi.

Ginecomastie = hipertrofie anormală a glandelor mamare la bărbați, uneori însoțită de mică secreție lactată.

Lupus eritematos sistemic (LES) = lupus eritematos diseminat (LED) = boală autoimună [→ cap.25 – MEDICAȚIA ANTIALERGICĂ] încadrată la colagenoze, având manifestări multiple: erupție cutanată eritematoasă, la față în formă de fluture iar pe corp sub fomă de placarde; dureri articulare; tulburări renale cu edeme, proteinurie și alte modificări ale examenului de urină (= nefropatia lupică), uneori endocardită și fenomene neurologice. Diagnosticul se confirmă prin prezența autoanticorpilor specifici în ser și a celulelor lupice (acestea sunt de fapt granulocite neutrofile care au fagocitat alte celule).

Mielosupresie = insuficiența măduvei osoase hematopoietice de a produce elementele figurate (= celulele) din sânge. Se manifestă prin tulburări clinice severe, iar hemograma este semnificativă, arătând anemie gravă, leucopenie cu neutropenie și trombocitopenie.

Mucosită = inflamația mucoasei bucale, însoțită de afte, cruste, ulcerații, mici sângerări locale. Apare cel mai frecvent în cazuri de leucopenie severă cu neutropenie, este foarte dureroasă și împiedică alimentarea bolnavului

Reacție adversă medicamentoasă = efect nedorit și neintenționat al unui medicament, (corect administrat ca doză și orar) și care poate lua forme variate, mergând de la manifestări ușoare până la unele care pun în pericol viața.

Sialoree = hipersalivație.

Sindrom Lyell = epidermoliză necrozantă supraacută de origine medicamentoasă. Are manifestări cutanate (placarde eritematoase surmontate de bule, ca în arsuri), erupții pe mucoase, conjunctivită până la ulcerații corneene, stare generală sever alterată, tulburări hidroelectrolitice, evoluție deseori letală.

Sindrom neuroleptic malign = reacție adversă de mare intensitate și gravitate apărută după administrarea de medicamente neuroleptice (antipsihotice, tip haloperidol), constând din febră, transpirații profuze, tahicardie, polipnee, incontinență urinară urmată de insuficiență renală acută, rigiditate musculară, tremor, stupoare, evoluând către comă și deces în câteva zile.

Sindrom parkinsonian = tulburări ale motilității automate (= ale sistemului extrapiramidal) asemănătoare celor din boala Parkinson: rigiditate musculară, bradikinezie, instabilitate posturală, tremurături neintenționale, dificultăți de

mers, imobilitatea mimicii feței, articularea dificilă și deseori neinteligibilă a cuvintelor.

Sindrom Stevens-Johnson = ectodermoză pluriorificială constând din stomatită buloasă, conjunctivită, uneori uretrită, eritem cutanat polimorf, stare generală sever alterată.

TSH = tireostimulin hormone = hormon secretat de hipofiza anterioară cu efect asupra glandei tiroide de stimulare a secreției de hormoni tiroidieni (triiodtironina = T3 și tetraiod-tironina = T4 = tiroxina, ambele bogate în iod).

Tinnitus = acufene = zgomote sau vâjâituri în urechi fără vreo cauză exterioară.

Urticarie (popular "blânde") = erupție a pielii, uneori generalizată, foarte pruriginoasă, formată din macule eritematoase și papule de diferite mărimi, deseori confluente, cele întinse având centrul alb.

* * *

Farmacotoxicologia studiază – alături de incompatibilitățile și intoxicațiile medicamentoase – o importantă categorie de manifestări nedorite produse de agenții terapeutici și anume: reacțiile adverse (efectele secundare) ale medicamentelor, care se pot întâlni în practica curentă.

Este de subliniat că aceste manifestări apar în condițiile administrării corecte și în doze adecvate ale medicamentelor. Ele pot fi produse de următoarele cauze:

~ o intoleranță înnăscută față de o anumită substanță (= idiosincrazie);

~ un efect toxic exercitat de medicament, chiar administrat în doza uzuală;

~ o sensibilitate particulară (reacție alergică) la contactul cu agentul terapeutic folosit.

Ca tratament de urgență, se impune – în majoritatea situațiilor – întreruperea imediată a medicamentului incriminat. Totuși sunt cazuri când acesta trebuie administrat în continuare, altminteri sănătatea și chiar viața pacientului pot fi periclitate (ex.: citostaticele la bolnavii cu cancer, profilaxia antirabică la persoane mușcate de câini suspecți, transfuziile de sânge în hemoragiile masive, medicația antiepileptică). În asemenea cazuri se urmărește combaterea reacțiilor adverse cu diferite alte medicamente, care să anihileze efectul toxic, păstrând avantajul terapeutic (antihistaminice la reacțiile alergice; stimulente ale coloniilor granulocitare la citostatice). Pentru unele substanțe se fac dozări ale nivelului plasmatic (metotrexat, antiepileptice). Dacă reacțiile sunt de mică intensitate, tratamentul poate fi continuat sub strictă supraveghere medicală, uneori cu internarea bolnavului, deoarece există riscul intensificării lor.

30.1. REACTII ADVERSE PRIN IDIOSINCRAZIE
[Adverse reactions by idiosincrasy]

Idiosincrazia este intoleranța înnăscută față de unele substanțe, are substrat genetic și se datorează deficitului de sinteză a unor enzime. Manifestările clinice apar la doze mici de medicament. Transmiterea este deseori ereditară, fiind legată de un anumit cromozom. Spre exemplu, în cazul anemiei hemolitice prin deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenază (G6PD), intervine o genă situată pe cromozomul sexual X. Din acest motiv, boala apare numai la sexul masculin, care NU posedă un al doilea cromozom X, capabil să compenseze cromozomul omolog deficitar. Medicamentele care declanșează crizele hemolitice sunt: chinina, chinidina, primaquina, fenacetina, sulfamidele, nitrofuranii (în plus și un aliment: bobul = *Vicia faba*).

Suxametoniu (curarizant de sinteză) poate produce apnee în doze mici; intoleranța aceasta se transmite autosomal-recesiv. Crizele de methemoglobinemie care apar după chinină, nitrofurani, sulfamide, cloramfenicol sau fenacetină sunt datorite deficitului de hemoglobinreductază din hematii iar transmiterea este autosomal-recesivă. În idiosincrazia la anestezicele generale care determină hipertermie malignă (halotan, ciclopropan, metoxifluran), trasmiterea este autosomal-dominantă.

30.2. REACȚII ADVERSE PRIN EFECTE TOXICE
[Adverse reactions by toxic effects]

În aceste cazuri, doza administrată – chiar dacă se încadrează în limitele permise – joacă totuși un rol, efectul toxic fiind cu atât mai intens cu cât ea este mai mare. Intervin însă o serie de factori: reactivitatea individuală; deficitul de funcționare a organelor de epurare (ficat, rinichi); leziunile unor organe; tulburările metabolice; unele interacțiuni medicamentoase.

Printre reacțiile adverse toxice trebuie menționate:

 # efectele teratogene: administrarea unor medicamente la femeia însărcinată poate determina apariții de malformații congenitale grave la copil (citostaticele, unele antiepileptice – fenitoina și trimetadiona, anticoagulantele cumarinice, hormonii sexuali androgeni);

 # efectele mutagene: constau din modificări ale fenotipului care se pot manifesta ulterior, prin boli genetice, la descendenți (citostaticele, imunosupresivele, unele antiepileptice, unele neuroleptice, metronidazolul);

 # efectele cancerigene: citostaticele din grupa alchilantelor.

Enumerăm mai jos – din multitudinea de **reacții adverse (efecte secundare)** posibile – unele **reacții adverse de natură toxică,** care pot apare în cursul tratamentelor cu antiepileptice, cu citostatice dar și cu alte medicamente, chiar atunci când dozele terapeutice și modul de administrare au fost riguros respectate. Reacțiile au fost grupate după organele și aparatele care pot fi afectate. Acolo unde există, sunt menționate și mijloacele de combatere a acestor reacții.

30.2.1. REACȚII ADVERSE GENERALE *[General adverse reactions]*

~ Astenie, senzație de oboseală: carbamazepin, clonazepam, diazepam, fenobarbital, valproat de sodiu.

~ Mialgii: carbamazepin.

~ Febră de cauză neinfecțioasă: bleomicină, carbamazepin, citozinarabinozid, ciclofosfamidă, dacarbazină, doxorubicin.

~ Sindrom Lyell: carbamazepin.

~ Sindrom Stevens-Johnson: carbamazepin, etosuximid.

~ Lupus eritematos sistemic (LES): carbamazepin, fenitoin, valproat de sodiu.

30.2.2. REACȚII ADVERSE CUTANATE (efecte dermatotoxice) *[Cutaneous adverse reactions]*

~ Dermatită exfoliativă: carbamazepin.

~ Alopecie: carbamazepin; doxorubicină, vincristine.

~ În caz de extravazare la locul de injectare i.v., necroză a pielii și a țesutului subcutanat: vincristină, dactinomicină, doxorubicină, idarubicină.

30.2.3. REACȚII ADVERSE DIN PARTEA ORGANELOR LIMFOIDE *[Lymphoid adverse reactions]*

~ Adenopatii periferice: carbamazepin, fenitoin.

30.2.4. REACȚII ADVERSE DIN PARTEA APARATULUI LOCOMOTOR *[Adverse reactions on musculo-skeletal system]*

~ Artralgii: carbamazepin.

~ Osteomalacie: fenitoin.

30.2.5. REACȚII ADVERSE ALE ORGANELOR RESPIRATORII *[Adverse reactions on respiratory system]*

~ Hipersecreție bronșică (bronhoree): clonazepam.

~ Dispnee; carbamazepin.

~ Depresie respiratorie: clonazepam, diazepam.

~ Fibroză pulmonară: carbamazepin; bleomicină.

30.2.6. REACȚII ADVERSE CARDIOVASCULARE (efecte cardiotoxice) *[Adverse reactions on cardiovascular system]*

~ Bradicardie: carbamazepin.

~ Insuficiență cardiacă: daunorubicina; doxorubicina; epirubicina.

~ Hipotensiune arterială: carbamazepin, diazepam.

~ Tromboflebită: carbamazepin.

30.2.7. REACȚII ADVERSE DIGESTIVE *[Adverse reactions on alimentary tract]*

~ Gingivită hipertrofică: fenitoin.

~ Stomatită (mucosită): carbamazepin; metotrexat.

~ Dureri abdominale: glucocorticoizii (prednison); unele citostatice; carbamazepin, acid valproic, fenitoin.

~ Anorexie, grețuri și vărsături: carbamazepin; aproape toate citostaticele, în special carboplatin, cisplatin, ciclofosfamidă (în doze mari), citozinarabinozid, dacarbazină, dactinomicină, doxorubicină, ifosfamidă, metotrexat (în doze mari), teniposid. Ca profilaxie și tratament al vărsăturilor survenite în cursul chimioterapiei citostatice sunt indicați antagoniștii selectivi ai serotoninei (de fapt ai receptorilor 5-HT_3): ondansetron (Emeset®) sau granisetron.

~ Diaree: unele citostatice; carbamazepine.

~ Constipație: vincristine.

~ Ulcer gastric uneori cu hemoragie digestivă superioară: acid acetilsalicilic și alte AINS; glucocorticoizii (prednison). Pentru prevenire, aceste medicamente se administrează pe stomacul plin (în timpul sau imediat după masă) și se asociază cu antiacide (Almagel, Dicarbocalm sau Maalox).

NOTĂ. Produsele antiacide Calmogastrin, Ulcerotrat și Gelusil NU mai figurează în nomenclatorul românesc de medicamente pe anul 2016.

30.2.8. REACȚII ADVERSE HEPATICE (efecte hepatotoxice) *[Hepatic adverse reactions]*

~ Icter: carbamazepin, fenitoin; metotrexat.

~ Alterarea probelor funcționale hepatice: isoniaziada; unele citostatice.

~ Necroză hepatică: azatioprină (Imuran®).

30.2.9. REACȚII ADVERSE PANCREATICE (efecte pancreatotoxice) *[Pancreatic adverse reactions]*

~ Hiperglicemie: (l-)asparaginaza; fenitoin; glucocorticoizi (pot produse diabet cortizonic).

30.2.10. REACȚII ADVERSE RENO-URINARE (efecte nefrotoxice) *[Adverse reactions on urinary tract]*

~ Diferite leziuni renale manifestate prin proteinurie, hematurie, cilindrurie, oligurie și azotemie (uree serică, acid uric, creatininemie) crescute: streptomicina, amikacina, gentamicina, kanamicina (toate aparținând clasei de antibiotice denumită „aminoglicoside").

NOTĂ. Din cauza acestor efecte nefrotoxice, kanamicina este tot mai rar utilizată pe cale sistemică, fiind folosită mai mult pentru aplicații locale (ex.: unguent oftalmic cu kanamicină sulfat, ung.oftalmic cu kanamicină + hidrocortizon).

~ Polakiurie, disurie: carbamazepin.

~ Hematurie: carbamazepin.

~ Insuficiență renală acută: amikacină, gentamicină, kanamicină, streptomicină (toate din clasa aminoglicoside); cisplatin, metotrexat; carbamazepin.

~ Cistită hemoragică: citostaticele ciclofosfamidă și ifosfamidă. Pentru prevenire, se administrează concomitent uromitexan (Mesna).

~ Incontinență urinară sau enurezis: clonazepam, acid valproic.

30.2.11. REACȚII ADVERSE DIN PARTEA APARATULUI GENITAL *[Adverse reactions on genital system]*

~ Tulburări menstruale (amenoree): citostaticele busulfan (Myleran®), ciclofosfamidă, clorambucil (Leukeran®).

~ Sterilitate: unele citostatice.

30.2.12. REACȚII ADVERSE DIN PARTEA SISTEMULUI NERVOS (efecte neurotoxice) *[Adverse reactions on the central nervous system]*

~ Cefalee: carbamazepin, gabapentin, lamotrigin, acid valproic (toate sunt antiepileptice).

~ Amețeli, tulburări de echilibru: diazepam; carbamazepin, fenitoin, gabapentin (toate sunt antiepileptice).

~ Somnolență: diazepam; carbamazepin, fenitoin, fenobarbital, gabapentin, lamotrigin, acid valproic.

~ Ataxie: clonazepam, gabapentin, acid valproic;citostaticele 5-fluorouracil, procarbazină.

~ Tremor: acid valproic, gabapentin.

~ Stare de confuzie: acid valproic, carbamazepin, fenobarbital.

~ Parestezii: acid valproic, carbamazepin; citostaticele cisplatin și procarbazină (Natulan).

~ Encefalopatii sau mielopatii: în urma administrării i.t. (intrarahidiene) de metotrexat sau de citozin-arabinozid.

30.2.13. REACȚII ADVERSE DIN PARTEA ORGANELOR DE SIMȚ (efecte oculotoxice și ototoxice) *[Adverse reactions on organs of special sense]*

~ Tulburări ale acuității vizuale: carbamazepin, clonazepam, fenitoin.

~ Nistagmus: carbamazepin, fenitoin, gabapentin.

~ Tinitus (acufene): acid valproic, carbamazepin.

~ Hipoacuzie, surditate: streptomicină, kanamicină, gentamicină, amikacină (toate sunt antibiotice din clasa aminoglicoside)

30.2.14. REACȚII ADVERSE ENDOCRINE *[Adverse reactions on endocrine glands]*

~ Ginecomastie (la bărbați): carbamazepin.

~ Scăderea sau pierderea completă a libidoului: diazepam, carbamazepin; citostaticele busulfan, ciclofosfamidă, clorambucil, vincristină.

30.2.15. REACȚII ADVERSE HEMATOLOGICE (efecte hemato- și mielotoxice) *[Hematologic adverse reactions]*

Sunt dintre cele mai grave, putând pune viața în pericol.

~ Anemii de diferite tipuri: majoritatea citostaticelor; carbamazepin, fenitoin.

~ Leucopenie cu neutropenie: majoritatea citostaticelor; carbamazepin, etosuximid.

~ Trombocitopenie, însoțită de fenomene hemoragice cutaneo-mucoase: majoritatea citostaticelor; acid valproic, carbamazepin, etosuximid, fenitoin (toate sunt antiepileptice).

~ Depresie medulară cu leucopenie (și neutropenie), trombocitopenie, anemie (până la aplazie medulară): aproape toate citostaticele. Din acest motiv, chimioterapia citostatică agresivă administrată sub formă injectabilă, se aplică numai sub monitorizarea hemoleucogramei, cel puțin o dată la 48 de ore, uneori chiar la 24 de ore. Citostaticele administrate oral necesită de regulă doar control săptămânal al tabloului sanguin. Pentru prevenirea leucopeniei generate de metotrexat, la dozele mari perfuzate i.v. din acest citostatic, se asociază imediat **folinat de calciu**. Impotriva leucopeniei cu neutropenie déjà instalate sunt indicate stimulante ale coloniilor celulare din măduva hematopoietică: **filgrastim** (= rHuG-CSF = *recombinant human granulocyte-colony stimulating factor*) sau **pegfilgrastim** (= Peg G-CSF). Împotriva trombocitopeniei sunt indicate transfuzii cu concentrat trombocitar (au efect temporar, doar hemostatic pentru episoadele acute de sângerare). Împotriva anemiei: transfuzii cu concentrat eritrocitar sau **Epoetină Beta** (= **Neorecormon**).

30.2.16. REACȚII ADVERSE DIN PARTEA SISTEMULUI IMUN
[Adverse reactions on the immune system]

Toți agenții citostatici și imunosupresivi produc o diminuare a mecanismelor de apărare a organismului, cu riscul apariției a numeroase infecții intercurente. Acțiunea acestor substanțe se exercită:
– asupra țesutului limfatic (ganglionii limfatici și celelalte formațiuni limfoide) cu efect toxic;
– asupra limfocitelor B (care sunt producătoare de anticorpi specifici, deci susținătoarele imunității humorale), scăzând titrul de anticorpi din plasmă;
– asupra limfocitelor T (care constituie substratul imunității celulare), pe de o parte scăzând acțiunea de stimulare a producției de anticorpi de către limfocitele B (acțiune care revine limfocitelor T_{CD4} [= helper]), iar pe de altă parte scăzând acțiunea de distrugere a celulelor penetrate de un agent patogen, de regulă virotic (acțiune care revine limfocitelor T_{CD8} [= killer, limfocitele citotoxice]).

30.3. REACȚII ADVERSE PRIN MECANISM ALERGIC
[Adverse reactions by allergic mechanism]

Aceste reacții apar chiar la doze foarte mici și au mecanism imun (adică prin formare de anticorpi). Într-un prim timp se produce sensibilizarea organismului sub acțiunea unei substanțe de natură proteică sau polizaharidică (care are rolul de antigen). Ca urmare, în plasmă apar anticorpi specifici. La un al doilea contact cu aceeași substanță, se produce reacția antigen-anticorp care poate îmbrăca diferite forme de manifestare:

Reacțiile alergice tip I (anafilactice) sunt reacții imediate, cu participarea IgE și a reaginelor. Aici intervine și acțiunea unor autacoizi (histamina, bradikinina, leucotrienele) [→ cap.4, §4.2. AUTACOIZII]. Complementul seric NU este implicat. Penicilina, asparaginaza și mediile de contrast radiologice pot declanșa asemenea reacții. Ca manifestări clinice pot apărea: urticarie, edem angioneurotic (inclusiv edem glotic), febra de fân (de otavă – iarbă nou-crescută pe o suprafață cosită), crize de astm bronșic, șoc anafilactic. Dacă aceste cazuri îmbracă o formă gravă, tratamentul de urgență constă din adrenalină s.c. (sau i.v. lent după diluare 1:10) asociată cu dexametazonă sau hemisuccinat de hidrocortizon i.v. În formele ușoare poate fi suficient tratamentul pe cale orală cu un antihistaminic anti-H1 de ultima generație (loratadină, desloratadină, cetirizină, levocetirizină), eventual asociat cu prednison.

Reacțiile alergice de tip II (citotoxice) sunt mediate prin anticorpii formați din imunoglobuline (IgM și IgG) care reacționează cu unele celule din

organism. Complementul seric participă frecvent. Asemenea reacții pot fi produse de către chinină, chinidină, sulfamide. Determină anemii hemolitice și trombocitopenii. Reacțiile posttransfuzionale se încadrează în această grupă.

NOTĂ. Preparatele pe bază de aminofenazonă, care făceau parte dintre substanțele declanșatoare de asemenea reacții alergice NU mai apar în nomenclatorul românesc de medicamente pe anul în curs.

Reacțiile alergice de tip III (prin complexe imune) se datorează unor complexe solubile formate din antigene + anticorpi, pe care se fixează complementul seric. Ele pot fi declanșate de către penicilină, barbiturice, fenitoină, fenilbutazonă. Clinic, se manifestă ca boala serului, edem alergic Quincke, fenomen Arthus, eritem polimorf, vasculite, sindrom Stevens-Johnson, unele boli autoimune.

Reacțiile alergice de tip IV (mediate celular) sunt reacții întârziate, uneori de tip citotoxic, având ca substrat eliberarea de limfokine din limfocitele T sensibilizate. De notat că aici NU participă anticorpii humorali. Ca tablou clinic pot apărea dermatita de contact (la unele antibiotice), fotoalergia medicamentoasă, rejetul alografelor, alergiile bacteriene, imunitatea antitumorală. Reacția cutanată pozitivă, apărută la IDR la PPD (*purified protein derivative*) pentru depistarea infecției tuberculoase (= hipersensibilitatea tuberculinică), se încadrează în această categorie de reacții, la fel ca și celelalte intradermoreacții practicate în scop diagnostic cu diferite antigene bacteriene sau de altă proveniență (brucelină, lichid hidatic etc).

Dată fiind gravitatea unor asemenea reacții, se impune o profilaxie a alergiei medicamentoase. Bolnavii vor fi interogați asupra unor eventuale antecedente alergice la diferite substanțe și asupra unor boli cu substrat alergic (eczema atopică, febră de fân, astm bronșic). Aceste date trebuie notate în fișa personală sau în foaia de observație. Substanțele cu efect sensibilizant identificate precum și cele înrudite chimic trebuie neapărat evitate.

Ca tratament, în formele ușoare sunt indicate antihistaminicele sistemice [→ cap. 25, § 25.3. ANTIHISTAMINICE DE UZ SISTEMIC] de generația I sau a II-a. În formele mai grave, glucocorticoizii de uz sistemic [→cap. 14, § 14.4.2.1. GLUCOCORTICOIZI DE UZ SISTEMIC] pe cale orală sau i.v., iar în șocul anafilactic, adrenalina [→cap.10, § 10.2. STIMULENTE CARDIACE: AGENȚI ADRENERGICI ȘI DOPAMINERGICI] s.c., eventual i.v. lent și diluată 10 % în prealabil, urmată de un preparat glucocorticoid i.v.

Pentru evaluarea reacțiilor adverse ca incidență (deci NU ca gravitate) se folosesc următoarele repere, care sunt de obicei înscrise în prospectul care însoțește oricare medicament:

– foarte frecvente, reacțiile adverse care afectează mai mult de 1 utilizator din 10;
– frecvente, cele care afectează mai puțin de 1 utilizator din 10 dar mai mulți din 100;
– mai puțin frecvente cele care afectează mai puțin de 1 utilizator din 100;
– rare: cele care afectează mai puțin de 1 utilizator din 1.000;
– foarte rare: cele care afectează mai puțin de 1 din 10.000 utilizatori;
– cu frecvență necunoscută: reacțiile adverse care nu pot fi estimate pe baza datelor disponibile.

Ca exemplificare vom prezenta un medicament cu reacții adverse numeroase și variate și anume **triptorelina (Diphereline®)**. Acesta este un analog al hormonului hipotalamic de eliberare a gonadotrofinelor de către hipofiza anterioară, succesiunea secrețiilor hormonale fiind prezentată în tabelul 30.1. Triptorelina, ca analog, interferează secreția corespunzătoare din hipotalamus, inhibă secreția de gonadotrofine, funcția testiculară și cea ovariană și este indicată în carcinomul de prostată.

Reacții adverse posibile ale triptorelinei:

La bărbați: sunt datorate, în mare parte, scăderii nivelului de testosteron din organism.

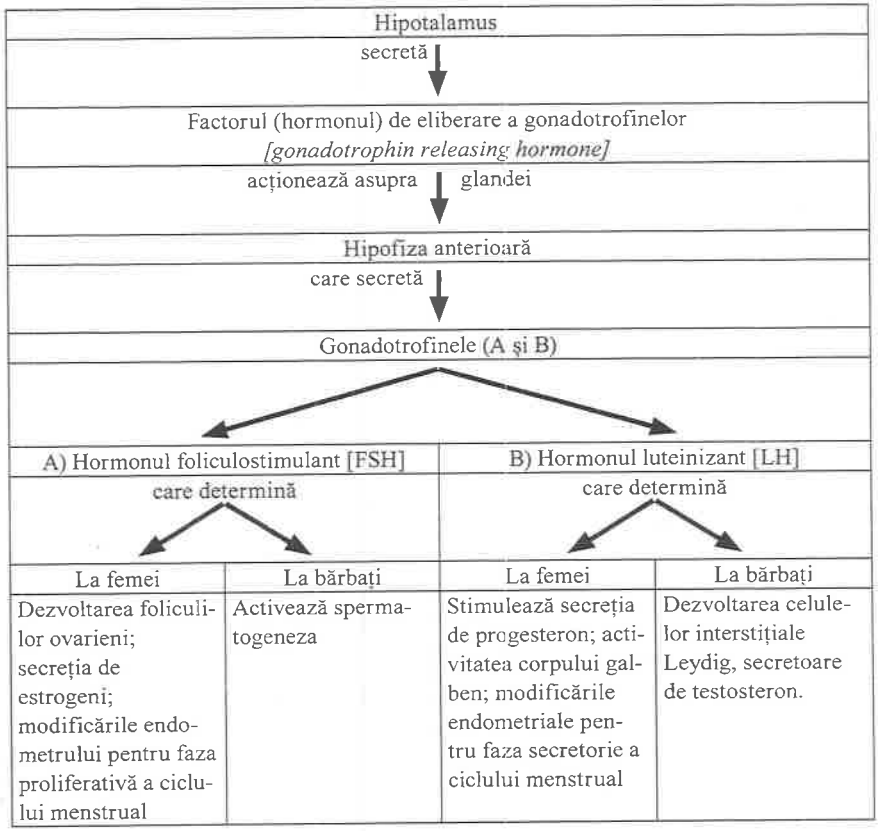
Reacții adverse foarte frecvente, afectând mai mult de 1 din 10 bărbați tratați: bufeuri de căldură; senzație de slăbiciune; transpirații abundente; dureri în regiunea dorsolombară; senzație de ace și furnicături în picioare.

R.adv. frecvente, afectând mai mult de 1 din 100 de bărbați tratați: greață; eritem, tumefacție eventual cu durere la locul de injectare i.m.; dureri musculare și osoase la nivelul membrelor; edeme generalizate; cefalee, amețeli; impotență, dispariția libidoului; depresie, modificări ale dispoziției bazale.

R.adv.mai puțin frecvente, afectând mai mult de 1 din 1.000 de bărbați tratați: acufene; dureri abdominale, apetit exagerat sau anorexie, diaree sau constipație, vărsături; moleșeală, somnolență; tremor (frisoane paroxistice); creștere în greutate; dureri și tumefacții articulare (de obicei la halux); senzație de amorțeală sau furnicături; iritabilitate, insomnii; hipertrofierea sânilor cu dureri locale; micșorarea testiculelor cu dureri locale; dificultate la respirație; acnee, căderea părului, prurit și erupții cutanate; HTA; creșterea ureei serice, a creatininemiei, a probelor funcționale hepatice.

R.adv.rare, afectând mai mult de 1 la 10.000 de persoane tratate: colorații roșiatice sau violacei ale pielii, pustule cutanate; tulburări de vedere; senzație de plenitudine și distensie abdominală, flatulență; uscăciunea gurii, senzație de gust anormal; dureri toracice; dificultate în respirație în poziția culcat; dificultate în menținerea poziției de ortostatism; febră, stare de curbatură; reacție

Tabelul 30. 1. Succesiunea secrețiilor de gonadotrofine (care din prima fază sunt interceptate și blocate de către triptorelină)



de tip anafilactic după injectare; inflamația mucoasei nazofaringiene; slăbire; fenomene de osteoartrită cu tumefacție și rigiditate articulară; confuzie, tulburări de memorie, sentimente de exaltare sau de bunăstare; hipotensiune arterială; epistaxis; incapacitatea de a ejacula; creșterea fosfatazei alcaline serice; diabet zaharat.

R. adv. cu frecvență necunoscută: ginecomastie; vedere încețoșată; stare de rău general; anxietate; urticarie, edem angioneurotic; creșterea numărului de leucocite în sânge.

La femei: *reacțiile adverse* sunt datorate, în mare parte, scăderii nivelului de estrogeni din organism.

Tabelul 30.2. Reacții adverse (efecte secundare) ale medicamentelor cu acțiune deprimantă centrală (antipsihotice = neuroleptice, anxiolitice, hipnotice și sedative)

Grupa de medicamente	D.C.I. a medicamentului	Reacții adverse psihice	Reacții adverse motorii și de coordonare	Reacții adverse din partea SNV	Reacții adverse ale organelor de simț	Reacții adverse endocrine	Reacții alergice, biochimice, hematologice	Alte reacții adverse	Dependență sau toleranță
Antipsihotice tipice (convenționale)	Haloperidol	Stare de depresie; stare confuzională	Sindrom parkinsonian; crampe musculare	Sindrom neuroleptic malign, cu risc de deces în 1-3 zile!	Parestezii; hiperalgii. Tulburări de vedere			Tahicardie, hipotensiune arterială. Anorexie, greață, vărsături	
	Proclorperazină (Emetiral)	Somnolență	Sindrom parkinsonian	Uscăciunea gurii	Tulburări de vedere	Ginecomastie, impotență, frigiditate		Constipație, retenție acută de urină	
Antipsihotice atipice	Clozapin	Cefalee, somnolență, confuzie	Amețeli,	Uscăciunea gurii	Tulburări de vedere		Leucopenie cu neutropenie	Greață, vărsături, constipație	
	Olanzapin (Zyprexa®)	Somnolență					Hiperglicemie, creșterea transaminazelor	Hipotensiune arterială; creștere în greutate	
	Risperidon	Cefalee, agitație, insomnii	Sindrom parkinsonian	Sindrom neuroleptic malign	Tulburări de vedere	Dereglări menstruale; galactoree	Erupție urticariană	Hipotensiune ortostatică. Greață, vărsături, constipație, dureri abdominale	
	Ziprasidon	Cefalee, agitație	Sindrom parkinsonian		Tulburări de vedere			Astenie; tahicardie, hipotensiune arterială; constipație	

Tabelul 30.2. *(continuare)*

Grupa de medicamente	D.C.I. a medicamentului	Reacții adverse psihice	Reacții adverse motorii și de coordonare	Reacții adverse din partea SNV	Reacții ad verse ale organelor de simț	Reacții adverse endocrine	Reacții alergice, biochimice, hematologice	Alte reacții adverse	Dependență sau toleranță
Anxiolitice (tranchilizante)	Benzodiazepine (alprazolam, bromazepam, diazepam, medazepam)	Somnolență sau agitație, confuzie	Amețeli	Uscăciunea gurii	Tulburări de vedere			Oboseală; constipație; hipotensiune arterială; deprimare respiratorie	Dependență fizică și psihică; toleranță
Hipnotice și sedative	Fenobarbital și fenobarbital în combinații (în Extraveral)	Somnolență, confuzie					Erupții cutanate. Hipoprotrombinemie cu hemoragii la NN din mame tratate cu fenobarbital	Oboseală	
	Zolpidem	Somolență, confuzie	Amețeli; ataxie					Astenie	
	Zopiclon	Ssomnolență, confuzie	Amețeli				Posibile erupții cutanate	Astenie, greață, vărsături	Dependență și toleranță

NOTĂ. În nomenclatorul românesc de medicamente pe anul 2016 NU mai apar următoarele medicamente psihotrope cu efect deprimant asupra SNC: dintre antipsihoticele tipice (convenționale): clorpromazină (Plegomazin) și tioridazină; dintre anxiolitice: hidroxizin și meprobamat; dintre hipnotice și sedative: amobarbital și ciclobarbital.

Reacții adverse foarte frecvente: cefalee, insomnii, modificări ale dispoziției bazale; scăderea libidoului, uscăciune vaginală, dispareunie, menstruații dureroase, metroragii; transpirații abundente, bufeuri de căldură.

R. adv. frecvente: dureri ale sânilor; stare de depresie; spasme dureroase musculare și dureri articulare; creștere în greutate; grețuri, dureri abdominale; eritem dureros la locul de injectare i.m.

R. adv. cu frecvență necunoscută: vărsături, diaree; creșterea T.A.; slăbiciune și dureri musculare; stare de anxietate, confuzie, amețeli; amenoree; edem al feței și limbii, prurit, urticarie, alte erupții cutanate și manifestări alergice; dificultăți de respirație; vedere încețoșată și alte tulburări vizuale.

31. INTERACȚIUNI ȘI INCOMPATIBILITĂȚI MEDICAMENTOASE
[Drugs interactions and incompatibilities]

DEFINIȚII & EXPLICAȚII

IMAO = inhibitorii monoaminooxidazei = medicamente care acționează blocând efectul enzimei numită monoaminooxidaza asupra catecolaminelor (noradrenalina, adrenalina, dopamina) și a serotoninei, pe care le desaminează și, deci, le inactivează. Sunt utilizate ca atidepresive, unele și pentru prevenirea acceselor de migrenă. În nomenclatorul de medicamente românesc figurează din grupa IMAO tip B: selegilina (= Selegos®) și rasagilina (= Azilect®), ambele fiind medicamente antiparkinsoniene.

Interacțiune medicamentoasă = reacție între medicamente administrate concomitent sau reacție între un medicament și o componentă alimentară sau farmaceutică (substanțe conservante, de vehiculare, de legătură etc).

* * *

Administrarea concomitentă a două sau mai multe medicamente poate duce la modificări ale acțiunii acestora, la neutralizarea rezultatelor scontate sau chiar la efecte secundare nedorite. În asemenea cazuri pot interveni diferite mecanisme cum ar fi: interceptarea unor faze din procesul farmacocinetic; afectarea sensibilității organelor-țintă; inhibiția sau inducția izoenzimelor din grupa citocromilor etc. Deoarece interacțiunile medicamentoase sunt foarte numeroase, ne rezumăm la prezentarea principalelor interacțiuni întâlnite la medicamente din câteva clase mai importante, detaliile urmând a fi citite de pe prospectul fiecărui produs în parte.

31.1. MEDICAMENTE A CĂROR ASOCIERE ESTE CONTRAINDICATĂ
[Drugs which are forbidden to be associated]

Câteva exemple:

a) Din**tre antibiotice:**

~ Claritromicina NU se asociază cu statine (medicamente hipolipemiante) deoarece există risc de rabdomioliză.

~ Fluorchinolonele NU se asociază cu teofilină nici cu cofeină deoarece scad eliminarea acestor două substanțe, favorizând efectele lor toxice.

~ Cloramfenicolul NU se asociază cu metotrexat sau cu alte substanțe care pot scădea hematopoieza, deoarece intensifică efectul mielosupresiv.

~ Aminoglicosidele NU se asociază cu furosemid deoarece acest diuretic le crește ototoxicitatea și nici cu cefalosporine deoarece acestea cresc nefrotoxicitatea (déjà existentă) a aminoglicosidelor.

~ Eritromicina NU se asociază cu anticoagulante orale, cu benzodiazepine sau cu carbamazepină, deoarece crește efectul la toate aceste substanțe.

b) Din **grupa antifungice:**

~ **Fluconazol (Diflucan®)** NU se asociază cu IMAO, nici cu tioridazin (fenotiazină neuroleptică).

~ **Itraconazol** NU se asociază cu alprazolam (= Xanax® – medicament anxiolitic), cu chinidină (medicament antiaritmic din clasa I A), cu midazolam (Dormicum® – hipnotic și sedativ), nici cu simvastatin (Zocor® – hipolipemiant).

~ **Voriconazol** NU se asociază cu alcaloizi din secara cornută, reprezentați prin ergometrină (medicament ocitocic), cu barbiturice, cu carbamazepin, cu chinidină, nici cu rifampicină (tuberculostatic).

c) Din **clasa antiinflamatoare nesteroidiene (AINS):**

~ Produsele pe bază de **ibuprofen** (ex.: **Paduden®**) NU se asociază cu anticoagulante orale (acid acetilsalicilic, warfarină, ticlopidină), cu inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (captopril, enalapril), cu blocante β2-adrenergice (acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol = Concor®, metoprolol), cu antagoniștii angiotensinei II (candesartan, losartan, valsartan), nici cu glucocorticoizi.

d) Din **clasa antiepileptice:**

~ **Carbamazepin (Finlepsin®, Stazepin®)** NU se asociază cu IMAO, reprezentați prin selegilină și rasagilină (care sunt medicamente indicate în boala Parkinson).

e) Din **grupa antidepresive:**

~ **Citalopram** NU se asociază cu medicamente din grupa IMAO (adică cu seligilină și rasagilină).

~ **Fluoxetina** și **fluvoxamina** NU se asociază cu IMAO, nici cu tioridazin (fenotiazină psiholeptică).

~ **Paroxetina** NU se asociază cu IMAO, nici cu tioridazin.

~ **Sertralina** NU se asociază cu IMAO.

f) Din **grupa anxiolitice (tranchilizante):**

~ **Alprazolam (Xanax®)** NU se asociază cu unele antifungice: itraconazol, ketoconazol.

g) Din **grupa medicamente anti-demență:**

~ **Memantina** NU se asociază cu amantadină (este antiparkinsonian), cu ketamină (anestezic), cu dextrometorfan (= Tussin forte® – antitusiv cu acțiune centrală), nici cu antagoniștii receptorilor N-metil-D-aspartat (NMDA).

h) Din **grupa antitusive cu acțiune centrală:**

~ **Dextrometorfan** NU se asociază cu IMAO.

31.2. MEDICAMENTE CARE PRIN ASOCIERE SUFERĂ MODIFICĂRI ALE ACȚIUNII
[Drugs whose association alter their action]

Din grupa **adrenergice** (simpatomimetice): adrenalina, noradrenalina, dopamina și dobutamina dacă se asociază cu glicozizi digitalici produc tulburări de ritm cardiac. Asociate cu antidepresive triciclice (amitriptilină, clomipramin = **Anafranil®**, maprotilin = **Ludiomil®**) determină hipertensiune arterială și aritmii cardiace. La asocierea cu β-blocante (propranolol) au un efect bronhodilatator mult scăzut.

Din grupa **anticoagulante orale**: acenocumarol (**Trombostop®**) și warfarina înregistrează o ***creștere*** a efectului anticoagulant în caz de asociere cu heparină, cu antiagregante plachetare (acid acetilsalicilic, clopidogrel (= **Plavix®**), dipiridamol, ticlopidină (= **Ticlodin®**), cu acid valproic (**Convulex®**, **Depakine®**), cu amiodaronă, chinidină, hormoni tiroidieni, cu antiinflamatorii nesteroidiene (antireumatismale: diclofenac, ibuprofen, naproxen, piroxicam), cu acid nalidixic, cu antibiotice din clasa macrolide, cu cefalosporine, cloramfenicol, cotrimoxazol, nitrofurantoin, sulfamide, tetraciclină, izoniazidă, fluconazol și ketoconazol. Dimpotrivă, au o acțiune de ***scădere*** a efectului anticoagulant asocierile cu barbiturice, cu carbamazepină, fenitoină, glucocorticoizi (**Prednison**) și cu rifampicină.

Din grupa **anticolinergice** (parasimpatolitice, vagolitice): atropina și scopolamina prezintă o creștere a reacțiilor adverse dacă se asociază între ele sau cu antihistaminice tip H_1 (prometazină = romergan, ketotifen, loratadină, meclozină = **Emetostop®**), cu chinidină sau cu neuroleptice (clorpromazină, proclorperazină = **Emetiral**, haloperidol, tioridazină). Asocierea cu digoxină duce la creșterea efectelor de tip digitalic.

Din grupa **antidepresive triciclice**: amitriptilina, clomipramina (**Anafranil®**) și maprotilina (**Ludiomil®**), dacă se asociază cu alcool, cresc efectul deprimant al acestuia; cu anticolinergice (atropina) cresc efectele secundare ale acesteia. Asocierea cu barbiturice diminuă acțiunea principală a antidepresivelor (deci cea antidepresivă). Asocierea cu chinidina crește cardiotoxicitatea acesteia; cu clonidina scade efectul hipotensor al acesteia; cu simpatomimetice (adrenalină, noradrenalină, dobutamină, dopamină) produc hipertensiune arterială și tulburări de ritm cardiac; cu tioridazina li se amplifică efectul antidepresiv.

Din grupa **antihistaminice anti-H_1** (antialergice): prometazina, ketotifen, loratadina sau cetirizina asociate cu alcool sau cu hipnotice-sedative (amobarbital, fenobarbital, nitrazepam) intensifică acțiunea deprimantă a acestora asupra SNC.

Din grupa **antihistaminice anti-H_2** (antiacide): cimetidina, famotidina, nizatidina și ranitidina ***amplifică*** acțiunea următoarelor substanțe, dacă se asociază cu ele: alcoolul; anticoagulante orale (acenocumarol, warfarină); antidepresive triciclice (amitriptilină, clomipramin, maprotilin); fenitoină; benzodiazepine (diazepam, medazepam, bromazepam); β-blocante adrenergice (atenolol, bisoprolol, metoprolol, nebivolol, propranolol, sotalol); carbamazepină; chinidină; lidocaină; nifedipină.

Din clasa **antiinflamatoare nesteroidiene** (AINS): acidul acetilsalicilic asociat cu heparină sau cu anticoagulante orale (acenocumarol, warfarină) le mărește acestora efectul până la risc de sângerare; cu corticosteroizi (prednison, dexametazonă) poate produce hemoragii digestive superioare; cu insulina îi crește acțiunea hipoglicemiantă. Asocierea cu inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (captopril, enalapril, lisinopril, trandolapril) le scade acestora efectul hipotensor și poate duce la fenomene de insuficiență renală acută. Ibuprofen, indometacin, naproxem sau piroxicam asociate cu antihipertensive (clonidină, metildopa) le scad acestora acțiunea. Asocierea cu săruri de litiu crește toxicitatea litiului. Asocierea cu metotrexat crește toxicitatea metotrexatului.

Din grupa **barbiturice**: amobarbital, ciclobarbital, fenobarbital înregistrează ***creșterea*** efectului deprimant asupra SNC, în caz de asociere cu acid

valproic, consum acut de alcool, antipsihotice (clorpromazină, levomepromazină, tioridazină, haloperidol) și alte deprimante centrale. Dimpotrivă, se constată ***scăderea*** efectului barbituricelor în asocierile cu acid folic și alcoolism cronic. Asocierea barbituricelor cu anticoagulante orale (acenocumarol) scade acțiunea anticoagulantă a acestora; cu antidepresive scade efectul antidepresiv al acestora; cu cloramfenicol, doxiciclină, corticosteroizi, ciclosporină, cisplatină, chinidină, felodipină – le scade acțiunea tuturor acestora.

Din grupa **benzodiazepine**: alprazolam, bromazepam, diazepam, medazepam se înregistrează ***creșterea*** efectului lor dacă se asociază cu alcoolism acut, antipsihotice și alte deprimante centrale, diltiazem (este blocant selectiv al canalelor de calciu cu efecte cardiace directe), antibiotice din clasa macrolide (eritromicina, azitromicina, claritromicina). Asocierea cu digoxin duce la amplificarea efectelor digitalice.

Din grupa **cardiotonice digitalice** (glicozizi digitalici tip digoxină): asocierea acestora cu adrenergice (adrenalina, noradrenalina, dobutamina și dopamină) sau cu săruri de calciu determină tulburări de ritm cardiac. Asocierea cu β-blocante (propranolol, sotalol, atenolol, bisoprolol, metoprolol, nebivolol) produce bradicardie sau bloc atrio-ventricular. Asocierea cu fenitoină scade efectele digitalice. Dimpotrivă, efectele digitalice sunt amplificate până la toxicitate prin asocierea cu unele antiaritmice (chinidină, amiodaronă, verapamil), cu ciclosporină sau cu metoclopramid.

Din grupa **sulfamide hipoglicemiante orale**: glibenclamida, tolbutamida, glipizida și glimepirid (**Meglimid®**) suferă o ***creștere*** a efectului hipoglicemiant dacă sunt asociate cu consum acut de alcool, cu hormoni androgeni, cu doze mari de acid acetilsalicilic, cu anticoagulante orale (acenocumarol, warfarină), cu β-blocante adrenergice (propranolol, atenolol, bisoprolol, metoprolol), ciclofosfamidă, fenilbutazonă, fluconazol, tetraciclină. Dimpotrivă, se constată ***scăderea*** efectului hipoglicemiant în caz de asociere cu alcoolismul cronic, simpatomimetice (adrenalină, dopamină), clorpromazină, corticosteroizi.

NOTĂ. Următoarele produse, citate în materiale anterioare ca fiind implicate în diverse interacțiuni medicamentoase, NU mai apar în nomenclatorul românesc de medicamente pe anul 2016: amobarbital, ciclobarbital, clorpromazină, tioridazină, reserpină, warfarină.

32. TOXICOLOGIE (INTOXICAȚII ACUTE)
[Toxicology (acute poisonings)]

DEFINIȚII & EXPLICAȚII

À demeure (lb.franceză) = stabil, care se menține pe loc.

Acidoză metabolică = tulburare a echilibrului acido-bazic din organism, produsă prin acumularea de acid lactic ori de cetoacizi, prin pierdere excesivă de sodiu sau prin insuficiență renală când scade eliminarea de hidrogen-ioni. Clinic este caracterizată – printre altele – prin respirația acidotică Kussmaul (rară și profundă).

Amauroză = pierderea vederii (orbire) fără leziuni decelabile ale ochiului.

APTT = activated partial thromboplastin time = timpul de tromboplastină parțial activat – test funcțional al coagulării care evaluează un mare număr de factori implicați în «calea intrinsecă» a acestui proces (adică prekalicreina, kininogenul cu masă moleculară mare [= HK], factorii XII, XI, IX, VIII) precum și «calea comună» a coagulării (adică factorii X, V, II și I). [→ cap. 9 DEFINIȚII & EXPLICAȚII și fig. 9.1. Etapele «în cascadă» ale coagulării sângelui].

Colaps vascular = stadiul avansat, decompensat, al insuficienței circulatorii periferice (șocului), când în afara tulburărilor vasculare apar și tulburări metabolice (acidoză metabolică, leziuni de hipoxie în țesuturi).

Emolient = medicament semisolid pentru uz extern care, prin ungere, înmoaie o suprafață de piele sau de mucoasă.

Euforie = bună dispoziție exagerată, deseori nejustificată, manifestată zgomotos.

Exsanguinotransfuzie = înlocuirea unei mari părți (până la 95 %) din masa sanguină a unei persoane, cu sânge izogrup izo-Rh din altă sursă, prin scoateri și introduceri repetate, succesive, de mici cantități egale (cele scoase cu cele introduse) de sânge, până la realizarea procentului de înlocuire indicat.

Hematemeză = vărsătură cu sânge.

Hemodializă = metodă de epurare extrarenală a sângelui având drept obiectiv și rezultat extragerea excesului de apă, de produși azotați neproteici sau de

substanțe toxice din plasmă. Se efectuează printr-o circulație extracorporeală cu ajutorul hemodializorului („rinichiul artificial"), aparat înzestrat cu membrane semipermeabile și pompe, alimentat cu soluții speciale care au diferite presiuni osmotice.

Hemofiltrare = procedeu de epurare extrarenală prin care sângele este debarasat de deșeuri toxice prin ultrafiltrare, folosindu-se membrane cu anumite proprietăți și o presiune hidrostatică ridicată.

Hemoperfuzie = procedeu de epurare extrarenală a sângelui pentru a-l debarasa de o substanță toxică de origine exogenă. Într-un circuit extracorporeal, sângele este trecut printr-un cartuș filtrant, conținând carbon activat care adsoarbe toxicul.

Magnesia usta = oxid de magneziu = magnezie calcinată = pulbere albă cu acțiune antiacidă și laxativă.

Oxigen hiperbar = oxigen introdus cu suprapresiune (de 2-3 atmosfere) pentru a disocia astfel carboxihemoglobina formată în intoxicația cu CO (= oxid de carbon = monoxid de carbon, ***ATENȚIE***: a NU se confunda cu CO_2!) și a face hemoglobina din nou disponibilă pentru captarea și transportul sanguin al O_2.

Perioadă de latență (în toxicologie) = intervalul de timp scurs de la ingerarea unui toxic până la apariția primelor semne de otrăvire.

Pesticide = otrăvuri folosite contra dăunătorilor (insecte, ciuperci parazite, rozătoare, buruieni) tip insecticide, insecto-fungicide, raticide, ierbicide.

Raticid = rodenticid = otravă contra șoarecilor și șobolanilor.

Sialoree = salivație excesivă.

* * *

32.1. PRINCIPII GENERALE DE TRATAMENT ÎN INTOXICATII
[Guidelines for management of acute poisonings]

32.1.1. INTOXICAȚII PRIN INGERARE *[Poisoning by ingestion]*

Sunt intoxicații care domină ca frecvență în lista tuturor cazurilor de otrăvire. În situația când o substanță nocivă a pătruns în organism pe cale digestivă, se efectuează de urgență următoarele manevre care se desfășoară aproape simultan:

a) Manevre de evacuare a toxicului din tubul digestiv prin:

Provocare de vărsături prin gâdilarea faringelui, după ce intoxicatul a ingerat un pahar de apă caldă în care s-au dizolvat 2-3 linguriță de sare. Această

metodă NU poate fi folosită în cazul pacienților necooperanți sau în comă și este *contraindicată* în intoxicațiile cu acizi corosivi și în cele cu baze caustice, unde mucoasa tractului digestiv a suferit grave arsuri chimice și este oricând în pericol de a fi perforată.

Mai eficace este **spălătura gastrică**, efectuată pe sondă cu cărbune medicinal în suspensie 5 % (= 3 linguri cu vârf la 1 litru de apă, bine amestecate) sau – în lipsa acestuia – cu ser fiziologic. În nici un caz NU se folosește pentru spălătură apa simplă! In caz de intoxicat în comă, spălătura se execută cu bolnavul în decubit lateral și poziție Trendelenburg pentru a preveni aspirarea eventualului lichid de vărsătură. Termenul util în care spălătura gastrică rămâne benefică este de cca 6 ore dar el se prelungește până la 12 ore în cazul digitalicelor și al opiaceelor, care au o evacuare mai lentă din stomac. Spălătura gastrică este net *contraindicată* în cazul substanțelor corosive (acid azotic, acid sulfuric, acid clorhidric concentrat, soda caustică, potasă caustică), deoarece poate produce perforație gastrică. **La copii**, spălătura gastrică este *contraindicată* și în cazul ingerării de produse petroliere, deoarece poate fi urmată de o pneumonie prin aspirație.

 # Evacuarea resturilor de toxic din intestin este uneori necesară. Se realizează prin administrarea unui purgativ salin (sulfat de sodiu) la bolnavii cooperanți. Mai eficace este lavajul intestinal continuu, realizat printr-o sondă introdusă până în duoden (utilizat în intoxicația cu ciuperca otrăvitoare *Amanita phalloides* = buretele viperei)..

b) Menținerea și asigurarea funcțiilor vitale reprezintă o prioritate absolută. Intoxicatul trebuie:

să aibă mișcările respiratorii prezente, 15- 18/minut. În absența lor, trebuie făcută, în ritmul menționat, ventilație gură la gură (numai dacă NU prezintă vreun risc pentru reanimator, ca în cazul intoxicației cu insecto-fungicide organo-fosforate!) sau ventilație cu balonul Ruben adaptat la mască facială transparentă. Se intercalează și administrare de oxigen cu debitul de 6-8 l/minut. În caz de nereușită, poate fi necesară intubația orotraheală și conectarea la un ventilator automat, la care se pot regla debitul, presiunea și frecvența respiratorie și se poate adăuga oxigen în amestec;

să se perceapă zgomotele (bătăile) cordului cel puțin 50-60/minut. Dacă lipsesc se face masaj cardiac extern (compresiuni rimice pe jumătatea inferioară a sternului) în ritmul menționat;

să NU aibă glob vezical, cu imposibilitatea de a urina. În acest caz se introduce sondă uretro-vezicală care va rămâne instalată până la normalizarea situației (sondă Foley).

c) Montarea unei căi intravenoase de acces este necesară pentru:

asigurarea aportului de lichide necesar diurezei și combaterii eventualului colaps circulator. Se folosesc soluțiile de glucoză 5 % și 10 % împreună cu soluția de Na Cl 0,9 % (ser fiziologic), încălzite în prealabil la temperatura corporală;

evacuarea toxicului pătruns în sânge care se accelerează prin administrarea i.v. a unui diuretic cu acțiune rapidă (furosemid). În situații de mare gravitate se efectuează hemodializă (epurare extracorporeală prin „rinichi artificial"), cu rezultate net superioare;

introducerea antidoturilor specifice (acolo unde ele există);

introducerea altor medicamente: tonicardiace digitalice; anticonvulsivante; antipiretice; corticosteroizi.

d) Combaterea hipotermiei (dacă e cazul) se face prin procedee fizice:

sticle cu apă caldă (NU prea fierbinte!) învelite în bucăți de pânză (și NU puse direct pe piele!) sau pernă electrică, pături încălzite;

încălzirea moderată, în apă caldă, a flacoanelor cu soluții perfuzabile i.v.

32.1.2. INTOXICAȚII PRIN INHALARE *[Poisoning by inhalation]*

Se impune scoaterea rapidă din mediul toxic la aer curat. Dacă nu mai are mișcări ventilatorii (adică este în apnee), se verifică rapid permeabilitatea căilor respiratorii, se procedează la eventuala desobstruare a lor și se fac insuflații gură la gură (numai dacă NU este vreun pericol pentru reanimator!) sau – preferabil – insuflații cu balonul autogonflabil Ruben. ***ATENȚIE,*** toate manevrele se fac numai după ce intoxicatul a fost scos din atmosfera toxică, altminteri se intensifică pătrunderea gazului otrăvitor prin plămâni și se poate intoxica și reanimatorul. Urmează administrarea de O_2 și restul procedurilor de reanimare cardio-respiratorie (după cum este cazul).

32.1.3. INTOXICAȚII PRIN ABSORBȚIE CUTANATĂ *[Poisoning by skin absorption]*

Este obligatorie îndepărtarea cu prudență a îmbrăcămintei (să NU se contamineze vreo persoană din apropiere). Hainele și lenjeria vor fi puse – tot cu prudență – în saci de mușama sau în recipiente speciale și trimise la decontaminare iar intoxicatul va face duș cu apă caldă și săpun (și NU baie!)

32.1.4. VALABIL PENTRU TOATE CATEGORIILE DE INTOXICAȚII *[Available for all kinds of poisoning]*

ATENȚIE, monitorizarea (supravegherea neîntreruptă) a intoxicatului este obligatorie până când acesta este scos, în mod sigur, în afara oricărui pericol. Există posibilitatea reapariției unor tulburări. De luat în calcul și eventualitatea complicațiior imediate sau tardive (a se vedea intoxicațiile cu acizi corosivi și cele cu baze caustice).

32.2. DESCRIEREA ȘI TRATAMENTUL PRINCIPALELOR INTOXICAȚII ACUTE *[Main acute poisonings description]*

Intoxicațiile acute pot fi accidentale (prin confundarea unor substanțe sau prin depășirea dozelor terapeutice) ori voluntare în scop de sinucidere. În cazul medicamentelor, cele mai frecvente se produc printr-o supradozare la o singură administrare sau în urma unor administrări repetate la intervale foarte scurte. Toxicitatea unei substanțe, determinată experimental, se exprimă în mod curent prin DL_{50} care înseamnă doza necesară pentru a ucide 50 % (deci jumătate) din organismele expuse acelei doze (este vorba de animale de experiență). Cele mai importante intoxicații acute, caracteristicile principale și antidoturile specifice (acolo unde există) sunt prezentate mai jos, în ordinea alfabetică a toxicelor.

A se consulta și → § 32.3. ANTIDOTURI

Acetaminofen → Paracetamol

Acetonă (propanonă). Intoxicație prin ingerare sau prin inhalare (substanță foarte volatilă și cu miros plăcut).

Simptomatologie. Strănut, lăcrimare, tuse, halenă de acetonă; grețuri, vărsături, diaree sanguinolentă (în caz de ingerare); tahicardie, colaps vascular; amețeli, cefalee, somnolență, mioză, contracturi musculare, convulsii, comă,. Acidoză metabolică, cetonurie (evidențiabilă cu Acetotest).

Tratament. În inhalare: scoatere urgentă din mediul toxic, O_2. PEVC cu SG + SF + soluție bicarbonat de Na 8,4 % (aceasta va fi dozată după ionograma plasmatică sau după gazometria sanguină = AVL). Vitamina C i.v. În convulsii, diazepam i.v.

Acid acetic (esență de oțet) și **oțet aromatic pentru uz extern**. Sunt acizi corosivi. Intoxicație prin ingerare, producând arsuri chimice.

Simptomatologie. Arsuri ale buzelor și mucoasei bucale cu escare (inclusiv pe mucoasa faringiană); dureri și dificultate la deglutiție, epigastralgii,

colici abdominale, vărsături și scaune sanguinolente. Colaps vascular. Posibilă perforație gastrică cu apariția unei peritonite acute generalizate. Ulterior hematurie, icter hemolitic.

Complicație frecventă: după 14 zile stenoză esofagiană postcaustică. Mai rar stenoză pilorică cicatriceală.

Tratament. Urgent ingerare de lapte (are reacție alcalină, utilă pentru neutralizarea aciditătii) sau *Magnesia usta* (oxid de magneziu) sau din amestecul de 4-6 albușuri de ou bătute la 1 litru de apă sau (în lipsă de altceva) soluție slabă de săpun de toaletă (are reacție alcalină). PEVC cu SG + SF + sol.bicarbonat de Na 8,4 %. În colaps vascular: Noradrenalină i.v. Hidrocortizon hemisuccinat i.v. Ulterior prednison per os. ***ATENȚIE, strict contraindicate***: spălătura gastrică, provocarea de vărsături (pericol de perforație gastrică!) și purgativ salin (pericol de perforație intestinală). În zilele următoare, dietă ca în ulcerul gastric și antiacide (Almagel, Dicarbocalm, Maalox). După 2 săptămâni se face esofagoscopia, după care eventual se încep dilatații esofagiene cu bujii cu diametrul progresiv crescut, pentru prevenirea stenozei esofagiene cicatriceale.

Acid acetilsalicilic (aspirină) și salicilați. Intoxicație prin ingerare.

Simptomatologie. Colici abdominale, grețuri, vărsături, hemoragii digestive superioare, deshidratare; respirație de tip acidotic (Kussmaul) datorită acidozei metabolice care se produce. Deshidratare prin hipersudorație cu febră consecutivă. Apoi tulburări de vedere, vertij, stare confuzională, halucinații, tremurături, convulsii tonico-clonice, comă.

Tratament. ***ATENȚIE***, în caz de hemoragie digestivă NU se face spălătură gastrică (în absența hemoragiei se poate efectua spălătura sau provocare de vărsături). PEVC cu SG + SF + sol. bicarbonat de Na 8,4 % (aceasta dozată în funcție de scăderea constatată prin ionograma serică sau metoda AVL). Fitomenadion i.v. Dicarbocalm. În caz de salicilemie persistent crescută și comă nereductibilă: hemodializă (pentru evacuarea substanței) sau exsanguinotransfuzie.

Acid boric și **borax (tetraborat de Na).** Intoxicație prin ingerare de cristale sau soluție apoasă; mult mai rar prin contactul unei cantități mari cu pielea (pudrarea plăgilor), mucoasa bucală, mucoasa conjunctivală (prin absorbție cutaneo-mucoasă).

Simptomatologie. Intoxicație pe cale digestivă: colici abdominale, greață, vărsături, diaree, colici abdominale, posibile hemoragii digestive, stare de deshidratare. Eritrodermie. Colaps vascular. Hipertonie musculară, tremurături musculare, delir, convulsii tonico-clonice, comă. Insuficiență renală acută cu creșterea ureei plasmatice și a celorlalți produși azotați din plasmă, acidoză metabolică. În final și insuficiență hepatică.

Tratament. Dacă substanța a fost ingerată: spălătură gastrică sau producere de vărsături, pugativ salin. PEVC cu SG + SF + sol.bicarbonat de Na 8,4 % Hidrocortizon hemisuccinat. În caz de convulsii, diazepam i.v. Hemoperfuzie sau exsanguinotransfuzie.

Acid cianhidric (acid prusic), cianură de sodiu și **cianură de potasiu**. Intoxicație prin ingerare sau prin inhalare (acidul cianhidric fierbe la 26°!). Toate aceste substanțe produc o anoxie tisulară prin blocarea fermentului respirator din celule, citocromoxidaza, putând determina o moarte fulgerătoare. De notat că sâmburii de zarzăre, cireșe, vișine și migdale amare conțin foarte mici cantități de acid cianhidric sub formă de glicozizi.

Simptomatologie (în formele ușoare care nu au produs imediat moartea). Facies roșu-aprins. Cefalee, vertij, anxietate. Senzație de constricție laringiană (spasm), dispnee, halenă de migdale amare, tahicardie. Sialoree, greață. Midriază, convulsii, comă.

Tratament. În caz de ingerare spălătură gastrică cu sol.permanganat de K 1 %o, purgativ salin.

Inhalații cu nitrit de amil câte 15-30 secunde cu pauze de câte 1 minut; apoi nitrit de sodiu i.v. (transformă Hb în methemoglobină, intrând în competiție cu ionul cianic; dar ***ATENȚIE*** să NU coboare TA maximă sub 80 mm Hg!) sau tiosulfat de Na i.v. În caz de apnee se face ventilație artificială manuală externă sau insuflații cu balonul Ruben (NU se fac insuflații gură la gură deoarece reanimatorul riscă să inhaleze acid cianhidric de la intoxicat.); O_2 sub presiune. *Antidot specific*: hidroxicobalamină (Cyanokit®) administrat în PEV sau dicobalt edetat (Kelocyanor®) → Fig. 32.1.

Acid fluorhidric și **fluoruri**. Intoxicație prin inhalare de vapori de acid fluorhidric (este un gaz incolor) sau prin ingerare de soluții de fluoruri (când produce arsuri chimice).

Simptomatologie prin inhalare. Usturimi la ochi, lăcrimare, coriză, tuse, răgușeală, cianoză, sufocație. Edem pulmonar acut.

Tratament în caz de inhalare. Aspirația secrețiilor, antitusive, aerosoli, O_2, sedative.

Simptomatologie prin ingerare. Ulcerații bucale, dureri abdominale, vărsături sanguinolente, diaree. Arsuri chimice (eriteme, flictene) pe piele. Deshidratare acută cu colaps. Convulsii.

Tratament în caz de ingerare. Spălarea tegumentelor cu apă sau cu lapte sau cu soluție slabă de clorură de calciu. Administrare pe gură de lapte sau de cretă pisată în suspensie sau de *Magnesia usta*, pulbere suspendată în apă. ***ATENȚIE, strict contraindicate*** spălătura gastrică sau provocarea de vărsături! Gluconat de calciu i.v. lent. PEVC cu SG + SF.

Acid oxalic și **oxalați**. Intoxicație prin ingerare, producând arsuri chimice.

Simptomatologie. Arsuri pe mucoasa bucală. Dureri abdominale, vărsături. Edem glotic. Hipocalcemie și convulsii hipocalcemice.

Tratament. Ingerare de lapte sau Magnesia usta. ***ATENȚIE, strict contraindicate*** spălătura gastrică sau provocarea de vărsături! PEVC cu SG + SF. Gluconat de calciu i.v. lent.

Acizi corosivi minerali: acid azotic, acid clorhidric concentrat, acid sulfuric. Intoxicație prin ingerare, producând arsuri chimice grave pe tegumente și mucoase.

Simptomatologie. Arsuri în jurul gurii și pe mucoasa bucofaringiană cu formarea de escare. Dureri abdominale, hematemeză, melenă; posibilă perforație gastrică cu peritonită acută generalizată. Edem glotic, edem pulmonar acut. Colaps vascular. Hemoliză toxică

Complicație: după 10-14 zile începe să se constituie stenoză esofagiană postcaustică sau (mai rar) stenoză pilorică cicatriceală.

Tratament. Ingerarea de lapte sau de *Magnesia usta* sau de soluție slabă de săpun de toaletă (săpunurile având reacție alcalină).. ***ATENȚIE, strict contraindicate*** spălătura gastrică sau provocarea de vărsături! Se instilează suspensii emoliente pentru gură. Analgezice injectabile (opiacee de sinteză). PEVC cu SG + SF. Hidrocortizon hemisuccinat i.v. apoi prednison p.o. La nevoie O_2. După 2 săptămâni, esofagoscopie și dilatări cu bujii pentru prevenirea stenozei esofagiene cicatriceale.

Alcaloizi midriatici din plante solanacee: mătrăguna (*Atropa belladona*), măselarița (*Hyosciamus niger*), laurul (dafinul sau **ciumăfaia = *Datura stramonium*)**. Intoxicație prin ingerarea de frunze, muguri, inflorescențe ale plantelor care conțin atropină, hiosciamină, scopolamină → **Atropină, scopolamină.**

Alcool etilic (spirt sanitar, etanol, C_2H_5-OH) și **băuturi alcoolice,** în special cele concentrate **(țuica, votca, palinca, whisky).** Intoxicație prin ingerare în cantități mari, mai rar prin inhalare de vapori după expunere îndelungată în distilerii.

Simptomatologie. În prima fază, stare de excitație, euforie, logoree, tulburări de vorbire, de echilibru și de coordonare a mișcărilor, halenă alcoolică, manifestări de violență. În faza a doua, incontinență urinară, vărsături, somnolență, coma etilică, hipotermie, bradipnee culminând cu stop respirator (apnee).

Tratament. Spălătură gastrică foarte rapid (deoarece alcoolul se absoarbe chiar din stomac) sau provocare de vărsături (manevre contraindicate în comă). Purgativ salin. PEVC cu SG 10 –20 %.

Vitamina B_1, B_2 și B_6 injectabil i.m. În apnee, desobstruarea căilor respiratorii superioare prin aspirație, insuflații gură la gură sau cu balonul Ruben, O_2, cofeină Na benzoic s.c. (***ATENȚIE,*** cofeina este contraindicată în convulsii!). Eventual intubație orotraheală cu protezarea respirației. Rareori necesită hemodializă.

Alcool metilic (metanol, spirt industrial, CH_3-OH). Intoxicație prin ingerare.

Simptomatologie. Cefalee, vertij, confuzie, începătoșarea vederii, scăderea acuității vizuale, vâjâituri în urechi; dureri abdominale, vărsături, diaree, crampe musculare, palpitații. Apoi acidoză metabolică manifestată prin dispnee acidotică (tip Kussmaul), cianoză, tahicardie, colaps vascular. În câteva ore se instalează amauroză. În final, convulsii posibile, comă cu hipertermie și edem pulmonar acut, putând provoca decesul. Sau supraviețuire cu *sechele*: amauroză (orbire) definitivă.

Tratament. Urgent, provocare de vărsături sau spălătură gastrică cu apă bicarbonatată 4 %, apoi imediat PEV cu *antidotul*: **alcool etilic** sol.10 % în soluție de glucoză, perfuzându-se 66 mg alcool etilic/kgc/oră. În cazuri grave, concentrația serică a antidotului (alcoolul etilic) poate să ajungă la 100 mg/dl (concentrație care pentru un conducător auto reprezintă caz de întocmire a dosarului penal!!). Perfuzie endovenoasă tot timpul pentru provocarea unei diureze osmotice și reechilibrare hidroelectrolitică; se adaugă după necesități și bicarbonat de Na 8,4 % în doză de cel puțin 3 mEq/kgc. Hemodializă în cazuri grave. Tratamentul edemului pulmonar acut și reanimare cardio-respiratorie la nevoie. Pansament ocular de protecție.

Anilină (derivat de **nitrobenzen,** folosit în **tușuri, cerneluri**, unii **coloranți pe bază de anilină**). Intoxicație prin ingerare sau prin absorbție cutanată (de la ștampilarea rufăriei). Formează în sânge methemoglobină, compus stabil care NU mai captează oxigenul.

Simptomatologie. Cianoză intensă, generalizată, dispnee «sine materia», vărsături, cefalee, astenie, somnolență, apoi delir. Apare colaps vascular. Poate produce anemie hemolitică toxică și nefropatie tubulointerstițială cu uremie și creșterea produșilor azotați din plasmă.

Tratament. Pentru calea digestivă: spălătură gastrică, purgativ salin. PEVC cu SG + SF + bicarbonat de Na 8,4 %. *Antidot specific*: albastru de metilen sol. sterilă 1 %o i.v.sau vitamina C în doze mari i.v. [dozele → la nitrați, nitriți]. Oxigen, transfuzie de sânge sau exsanguinotransfuzie. În absorbția cutanată, în plus, spălare rapidă a tegumentelor cu apă caldă și săpun.

Anticolinesterazice reversibile (Neostigmină = Miostin, Piridostigmină = Mestinon)

Simptomatologie. Sialoree, grețuri, vărsături, diaree, mioză, transpirații abundente, slăbiciune musculară; deprimarea SNC.

Tratament. Aspirație bucală, decontaminarea pielii (dacă este cazul). Ca antidot specific farmacologic atropinizare energică, începând cu 1 mg atropină/doză, putând crește la 2-5 mg/doză. În intoxicații grave se adaugă obidoxime.

Anticolinesterazice ireversibile → Insecto-fungicide (pesticide) organo-fosforice.

Antidepresive (amitriptilină, clomipramină [Anafranil®], fluoxetină, paroxetină, sertralină). Intoxicație prin ingerarea comprimatelor, drajeurilor sau a capsulelor.

Simptomatologie. Unele fenomene de tip antimuscarinic: uscăciunea mucoaselor, midriază, glob vezical. Erupții cutanate; amețeli, agitație, tremurături, halucinații, convulsii, comă; dispnee, hipotensiune arterială. Palpitații, tahicardie, extrasistole, bloc atrioventricular, posibilă fibrilație ventriculară, urmată de stop cardiac.

Tratament. Spălătură gastrică sau provocare de vărsături, purgativ salin. PEVC. În tahicardie sinusală, prostigmină (Miostin®). În tahicardie paroxistică și alte aritmii, propranolol. În alte tulburări ale ritmului cardiac, se administrează antiaritmicul corespunzător. La nevoie, oxigen și reanimare cardio-respiratorie. În convulsii, diazepam i.v. În cazuri extreme, hemodializă.

Antigel auto (în compoziție are **etilenglicol**). Intoxicație prin ingerarea lichidului de răcire a motorului de automobil.

Simptomatologie. Vărsături, tulburări de ritm cardiac; contracturi musculare, convulsii tonico-clonice. Acidoză metabolică. Insuficiență renală acută gravă prin necroză tubulară, insuficiență cardio-respiratorie acută. Comă.

Tratament. Spălătură gastrică, purgativ salin. PEVC incluzând bicarbonat de Na, manitol, furosemid. Antidot: alcool etilic 10-20 % i.v. Vit. B_1 și vit. B_6. Hemodializă.

Antihistaminice de generația I → Romergan.

Apă de puț contaminată cu nitriți (scurgeri de la adăposturi de animale sau de la latrine spre fântână). Consumată (chiar bine fiartă) de către sugari și copii mici, are efect methemoglobinizant → **Anilină** și **Nitrați, nitriți.**

Arsenic. Intoxicație prin ingerare de raticide (șoricioaica = anhidridă arsenioasă) sau alte pesticide care conțin arsenic.

Simptomatologie. Disfagie, vărsături și diaree până la deshidratare și colaps vascular. Erupție cutanată. Edem pulmonar acut. Convulsii, comă.

Tratament. Spălătură gastrică repetată sau provocare de vărsături. PEVC de hidratare. Antidot: dimercaptopropanol (BAL) i.m. la fiecare 6 ore în primele 2 zile, apoi la fiecare 12 ore în următoarele 5-10 zile Hidrocortizon hemisuccinat. La nevoie, hemodializă.

Atropină, scopolamină, medicamente pe bază de **belladonă; plante solanacee** (mătrăgună, măselariță, ciumăfaie = laur = dafin). Intoxicație prin ingerare de comprimate (Scobutil®) sau supradozare în cadrul tratamentului injectabil; ingerare de părți ale plantelor solanacee (frunze, fructe, capsule).

Simptomatologie. Facies vultuos, tegumente și mucoase uscate, sete, febră (neinfecțioasă), midriază. Cefalee, vertij, delir, halucinații, agresivitate, convulsii tonico-clonice. Glob vezical prin retenție acută de urină; bradipnee, colaps vascular. Comă atropinică.

Tratament. În intoxicația orală spălătură gastrică (provocarea de vărsături poate eșua!), purgativ salin. *Antidot specific:* neostigmin (Miostin) cu acțiune anticolinesterazică sau pilocarpină. PEVC pentru diureză osmotică. În caz de glob vezical, sondă uretro-vezicală „à demeure". În comă, reanimare cardio-respiratorie. În convulsii, diazepam i.v.

Barbiturice → Fenobarbital

Baze caustice (sodă caustică, potasă caustică, leșie, apă de var). Intoxicație prin ingerare, producând arsuri chimice grave, în special pe mucoase.

Simptomatologie. Arsuri pe tegumente, buze, mucoasa bucofaringiană cu formare de escare cu dureri locale intense, disfagie, sialoree. Dureri epigastrice, vărsături adesea sanguinolente, diaree, melenă. Edem laringian sau edem pulmonar acut. Colaps vascular. Posibilă perforație gastrică cu peritonită acută generalizată (→ dureri abdominale foarte intense, abdomen intens contractat «de lemn», disociație puls > temperatură). *Complicație* după 10-14 zile: începe constituirea stenozei esofagiene cicatriceale.

Tratament. Ingerare de suc de lămâie diluat în apă sau de oțet diluat în apă. PEVC. ***ATENȚIE, strict contraindicate*** spălătura gastrică sau provocarea de vărsături! Analgezice opioide injectabile. Hidrocortizon hemisuccinat, apoi prednison. Pentru mucoasa bucală soluții emoliente conținând anestezină și hidrocortizon. În caz de semne de peritonită acută, intervenție chirurgicală de urgență. După 2 săptămâni esofagoscopie și dilatări esofagiene progresive cu bujii sau sonde pentru prevenirea stenozei.

Belladona (și asociațiile de medicamente care o conțin) → **Atropină**

Bioxid de carbon. Asfixie prin inhalare → **Dioxid de carbon**

Blocante α-adrenergice (antagoniști α-adrenergici): Prazosin, Carvedilol, Alfuzosin

Intoxicații prin ingerare. *Simptomatologie.* Hipotensiune arterială, amețeli.

Tratament. Vărsături provocate sau spălătură gastrică cu cărbune activat. PEV cu SG 5 % + SF. Dopamină sau efedrină contra hipotensiunii arteriale (NU adrenalină!)

Bromură de calciu, bromură de sodiu etc.. Intoxicație prin ingerare.

Simptomatologie. Inițial o stare de iritabilitate, apoi cefalee, mers ebrios, somnolență, dispariția unor reflexe, stupoare, comă.

Tratament. Spălătură gastrică. PEVC cu soluții bogate în NaCl.

Cerneluri, tușuri → Anilină

Chinină și derivați: **clorochină, chinidină, Plaquenil®.** Intoxicație prin ingerare.

Simptomatologie. Vărsături, dureri abdominale, cefalee, amețeli, scăderea acuității vizuale, midriază, hipoacuzie. Agitație, apoi obnubilare. Tulburări respiratorii, insuficiență cardiacă (prin tulburări de conducere decelabile la ECG), colaps vascular, comă.

Tratament. Spălătură gastrică sau provocare de văsături, purgativ salin, PEVC incluzând sol. bicarbonat de Na 8,4 %. La nevoie, O_2, reanimare cardio-respiratorie.

Cianură de potasiu, cianură de sodiu. Intoxicații prin inhalare sau prin ingerare → **Acid cianhidric.**

Ciumăfaia (laur, dafin, *Datura stramonium*): plantă din familia solanacee → **Atropină, scopolamină.**

Ciuperci otrăvitoare

Ciuperca în cauză fiind imposibil de identificat, diagnosticul pozitiv și tratamentul se orientează după simptomatologia clinică (sindromul constatat).

a) Ciuperci otrăvitoare cu incubație scurtă. Intoxicație prin ingerare, chiar în cantitate mică, odată cu ciupercile comestibile, indiferent de modul de preparare.

~ **Ciuperci otrăvitoare** producând **sindrom colinergic** prin prezența muscarinei:

Clitocybes, Inocybes.

Simptomatologie. Grețuri, vărsături, epigastralgii, catar oculonazal, sialoree, transpirații, mioză. Bronhoree, bradicardie, hipotensiune arterială. Euforie, parestezii.

Tratament. Spălătură gastrică cu sol.permanganat de K 1‰, purgativ salin. *Antidot specific:* atropină (acțiune anticolinergică) inițal i.v. apoi s.c.

~ **Ciuperci otrăvitoare** producând **sindrom atropinic**: *Amanita pantherina, A.regalis.*

Simptomatologie. Grețuri, vărsături, dureri abdominale, uscăciunea mucoaselor, agitație, tremurături, midriază. Incoerență, obnubilare, delir, comă atropinică.

Tratament. Spălătură gastrică. PEVC. Sedative inj.

~ **Ciuperci otrăvitoare** producând **sindrom resinoidian**: *Entoloma, Hebeloma, Tricholoma. Simptomatologie.* Greţuri, vărsături, dureri abdominale, diaree, sindrom de deshidratare acută.

Tratament. Antidiareice, antispastice, antiemetice, PEVC de rehidratare.

~ **Ciuperci otrăvitoare** producând **sindrom halucinator**: *Psilocybes. Simptomatologie.* Toxinele psihotrope ale acestei ciuperci produc: euforie, dezorientare, halucinaţii vizuale şi auditive, fugă de idei, tremurături. Apoi astenie, mers ebrios, somnolenţă.

Tratament. Spălătură gastrică, clorpromazină, haloperidol.

b) Ciuperci otrăvitoare cu incubaţie lungă. Intoxicaţie prin ingerare, chiar în cantitate mică, odată cu ciupercile comestibile, indiferent de modul de preparare.

~ **Ciuperci otrăvitoare** producând **sindrom giromitrian (sindrom helvelian)**: *Giromitra, Helvella.*

Simptomatologie. Perioadă de latenţă (incubaţie) 10-25 ore, apoi greţuri, vărsături, diaree, colici abdominale, febră, agitaţie, colaps vascular. Apoi icter, hemoglobinurie, anurie, delir. Letalitate 10-15 %.

Tratament. Acid folic, vit.B_6, exsanguinotransfuzie.

~ **Ciuperci otrăvitoare** producând **sindrom orelanian**: *Cortinarius.*

Simptomatologie. Perioadă de latenţă (incubaţie) 2-17 zile, apoi vărsături, diaree. Icter prin hepatită toxică, nefrită interstiţială cu anurie. Letalitate 15 %.

Tratament. Glucocorticoizi, PEVC cu SG şi arginină-sorbitol, silimarină, vitamine din grupul B, hemodializă.

~ **Ciuperci otrăvitoare** producând **sindrom faloidian**: *Amanita phalloides* (buretele viperei). *Simptomatologie.* Perioadă de latenţă (incubaţie) 6-40 ore, apoi colici abdominale, astenie, crampe musculare, arsuri epigastrice, vărsături sanguinolente, diaree sanguinolentă (= gastroenterită hemoragică), deshidratare acută cu şoc anhidremic. După alte 2-5 zile, semne de hepatită toxică: apare icter, hepatomegalie, probe de citoliză pozitive, comă hepatică prin atrofie galbenă a ficatului; insuficienţă renală acută cu anurie. Letalitate 90 % prin comă hepato-renală.

Tratament. Cărbune activat (care adsoarbe toxinele); PEVC cu SG + SF, arginină-sorbitol în PEV, silimarină, glucocorticoizi, fenilbutazonă, penicilină G i.v. (***ATENŢIE***, NU se administrează pentru efectul bactericid, ci pentru acţiunea competitivă de inhibare a transportului activ de toxine în celule). Exsanguinotransfuzie sau hemoperfuzie sau hemodializă.

Cloralhidrat. Intoxicaţie prin ingerare sau supradozare în clismă.

Simptomatologie. Somnolenţă, bradipnee, depresie respiratorie, colaps vascular. Comă.

Tratament. În caz de ingerare spălătură gastrică, purgativ salin. PEVC cu SG + SF. Insuflaţii, manevre de reanimare respiratorie.

Clorat de potasiu ($KClO_3$) → Methemoglobinizante (substanţe care induc formarea de MetHb)

Clorpromazină (scos din nomenclatorul românesc) şi alte **fenotiazine neuroleptice → Plegomazin.**

Codeină → Morfină şi alţi **alcaloizi din opiu.**

Cofeină. Intoxicaţie prin ingerarea conţinutului fiolelor sau supradozare injectabilă.

Simptomatologie. Anxietate, tremurături, cefalee, vertijuri, palpitaţii, tahicardie, HTA. Convulsii tonico-clonice.

Tratament. Provocare de vărsături sau spălătură gastrică, purgativ salin, perfuzie endovenoasă. În convulsii, diazepam i.v.

Cupru (sub formă de **săruri de Cu).** *Antidot:* penicilamină (Cuprenil®; Cupripen® – comprimate).

Diazepam şi alte **tranchilizante: medazepam, lorazepam, alprazolam.** Intoxicaţie prin ingerarea comprimatelor, supradozare în administrarea i.v. (eroare iatrogenă).

Simptomatologie. Somnolenţă, hipotonie musculară, ataxie, erupţii cutanate, greţuri, vărsături, colaps vascular, bradipnee urmată de depresie (paralizie) respiratorie şi comă.

Tratament. Spălătură gastrică, purgativ salin. Noradrenalină i.v. HHC. Manevre de reanimare respiratorie, O_2, PEVC. *Antidot specific*: flumazenil (= Anexate®) în bolus i.v. Eventual hemodializă.

Digoxin şi ceilalţi **glicozizi digitalici**. Intoxicaţie prin ingerare sau supradozare în tratamentul parenteral (eroare iatrogenă).

Simptomatologie. Vărsături, dureri abdominale, somnolenţă sau agitaţie, stare confuzională, xantopsie (vederea obiectelor în culoarea galbenă), bradicardie, tulburări de ritm cardiac: bigeminism, trigeminism, flutter sau fibrilaţie ventriculară până la deces.

Tratament. Spălătură gastrică, clorură de potasiu (= KCl). [***ATENŢIE,*** a NU se confunda cu clorat de potasiu (= $KClO_3$) care este o substanţă methemoglobinizantă!] per os sau i.v. din soluţia normală 7,45 % (fiind soluţie hipertonă; se va dilua în soluţie glucoză 5 % înaintea administrării); în hiperexcitabilitatea ventriculară, difenilhidantoină (fenitoină, Phenhydan®); antiaritmice în funcţie de tipul de aritmie apărut. *Antidot specific:* anticorpi monoclonali purificaţi, specifici antidigitalici (greu de procurat!). În intoxicaţiile grave se va urmări (monitoriza) ECG, kaliemia, magnezemia.

Dioxid de carbon (bioxid de carbon, CO_2). [***ATENȚIE,*** a NU se confunda cu oxid (monoxid) de carbon (CO)]. La dioxid de carbon este de fapt o asfixie (și NU o intoxicație) prin pătrunderea unei persoane într-o atmosferă închisă (pivniță, cămară) unde există o concentrație crescută de CO_2, care poate fi (spre exemplu) rezultatul unei fermentații alcoolice masive a glucozei din struguri, conform reacției chimice: glucoză → alcool etilic + dioxid de carbon

$C_6H_{12}O_6 \rightarrow 2\ C_2H_5OH + 2\ CO_2$

Simptomatologie. Senzație de sufocare, agitație, tahicardie, HTA, vărsături, amețeli; hipoacuzie, scăderea acuității vizuale. Pierderea cunoștinței, convulsii, moarte prin asfixie.

Tratament. Scoatere rapidă la aer curat, O_2, reanimare respiratorie, uneori intubație traheală cu ventilație asistată.

Efedrină. Intoxicație prin ingerare de comprimate sau supradozare injectabilă (accident iatrogen).

Simptomatologie. Agitație, insomnie, delir, grețuri, vărsături; febră, tahicardie, HTA, midriază, tulburări respiratorii, cianoză, convulsii tonico-clonice.

Tratament. Spălătură gastrică, diazepam i.v. lent sau fenobarbital i.m., supozitoare antitermice, la nevoie medicamente hipotensoare, oxigen.

Emetiral (proclorperazină). Intoxicație prin ingerare sau prin supradozarea supozitoarelor. → **Fenotiazine neuroleptice.**

Etilenglicol → Antigel auto.

Fenitoin (difenilhidantoină). Intoxicație prin ingerare sau supradozare injectabilă de **Phenhydan®**.

Simptomatologie. Ataxie, nistagmus, erupție cutanată, hiperplazie gingivală, hipertrofii ganglionare. Leucopenie, anemie aplastică.

Tratament. Dacă era în tratament se impune întreruperea medicației treptat. În cazuri acute, provocare de vărsături sau spălătură gastrică. În caz de aplazie medulară: corticoterapie (HHC i.v.), acid folic și – în funcție de hemogramă – transfuzii de sânge proaspăt.

Fenobarbital (luminal) și alte **barbiturice.** Intoxicație prin ingerare (accidentală sau în scop de suicid) sau prin supradozare injectabilă i.m. (cauză iatrogenă). NU există prin injectare i.v., deoarece în țara noastră fenobarbitalul se prezintă numai în soluție uleioasă de propilenglicol (a NU se confunda cu etilenglicol, care este antigel auto). Deci ***ATENȚIE***, fenobarbitalul, fiind în soluție uleioasă, NU se va administra niciodată i.v., putând produce o embolie grăsoasă mortală.

NOTĂ. Cu titlu informativ menționăm că există un barbituric cu formă solubilă în apă și injectabil i.v. care este **tiopental sodic (= pentotal)**, indicat pentru anestezie generală de scurtă durată și pentru realizarea comei induse.

Simptomatologie. Mers ebrios, disartrie, incoerență, somnolență, hipotonie musculară, ataxie, nistagmus, transpirații abundente. Apoi comă barbiturică cu hipotonie musculară, abolirea reflexelor osteotendinoase și cutanate, modificări pupilare (cel mai adesea mioză), hipotensiune arterială, hipotermie, depresie respiratorie: bradipnee cu perioade de apnee. Moartea se produce prin stop respirator.

Tratament. Spălătură gastrică. PEVC cu SG + SF + sol.bicarbonat de Na 8,4 % sau provocare de vărsături. În caz de comă barbiturică, spălătura gastrică se face numai după intubație orotraheală (cu sondă cu balonaș gonflabil), pentru a se evita aspirația conținutului gastric în căile respiratorii. Hidrocortizon hemisuccinat i.v. În colaps vascular (stare de șoc): noradrenalină diluată în soluție glucozată în PEV. Ventilație pulmonară asistată, O_2. Hemodializă extracorporeală sau hemoperfuzie.

Fenotiazine neuroleptice: levomepromazin, Emetiral (proclorperazină), Plegomazin®, tioridazin. Intoxicație prin ingerare sau prin supradozarea formelor injectabile.

Simptomatologie. Obnubilare sau agitație, parestezii, contracturi musculare, mișcări masticatorii de supt, trismus, fixitatea privirii cu devierea conjugată a capului, hipotermie, tahicardie, colaps vascular, convulsii tonico-clonice. Comă, stop respirator. Intoxicația prelungită poate duce la icter colestatic.

Tratament. Spălătură gastrică sau provocare de vărsături, purgativ salin. PEVC. Încălzirea bolnavului. Reanimare respiratorie, O_2. Exsanguinotransfuzie. *In extremis*, exsanguinotransfuzie.

Fier: săruri și **preparate cu fier** (NU fier mineral ca atare, ci diferite săruri). Intoxicație prin ingerare, excepțional prin supradozare injectabilă (**Venofer®**)

NOTĂ. Fierul ingerat ca atare (metal solid), fiind insolubil, NU determină intoxicație dar poate provoca o perforație a tubului digestiv!

Simptomatologie. Vărsături, diaree sanguinolentă (gastroenterită hemoragică), sindrom hemoragic cutaneo-mucos, stare de șoc. Ulterior acidoză metabolică, hepatită toxică cu insuficiență hepatică și icter, comă. După 4 săptămâni posibilă stenoză pilorică.

Tratament. În ingerare, spălătură gastrică cu apă bicarbonatată, apoi *antidotul specific*, **deferioxamină** (**Desferal®**) care este chelator de fier, pe sondă. Concomitent, **Desferal®** i.v., continuat la 3-12 ore cu administrarea i.m.. Perfuzie endovenoasă continuă pentru diureză osmotică. *In extremis*, hemodializă, extrasanguinotransfuzie. În lipsa Desferalului: Edetamin sau dimercaptopropanol dar cu rezultate mai slabe. Hemodializă sau exsanguinotransfuzie.

Gaz lampant → Petrol lampant.

Gaze toxice de luptă neuroparalitice cu efect anticolinesterazic ireversibil: Tabun, Sarin, Soman → Insecto-fungicide (pesticide) organo-fosforice.

Heparină. Intoxicație prin supradozare injectabilă i.v. (pentru heparina standard) sau s.c. (pentru heparine cu masă moleculară mică: dalteparină = Fragmin®, enoxaparină = Clexane®, nadroparină = Fraxiparine®).

Simptomatologie. Fenomene hemoragice: epistaxis, gingivoragii, metroragii, hemoragii din plăgi. Urticarie. Șoc anafilactic.

Tratament. Antidot specific: Protamină sulfat i.v. lent.

Insectofungicide (pesticide) organofosforice: parathion (verde de Paris), ecatox, paratox, tiofos, etilparation, parafox EC, selefos, metilparation, wofatox, malathion, clorthion. Intoxicație pe toate căile existente: prin ingerare (fructe stropite, alimente), prin inhalare de aerosoli sau pulberi, prin contact al pielii (ungere contra paraziților) sau al mucoaselor (absorbție cutaneo-mucoasă).

Simptomatologie. Sindrom muscarinic: sialoree, vărsături, colici abdominale, mioză, extremități reci acoperite de transpirații, laringospasm, sindrom astmatiform, bronhoree, edem pulmonar acut, bradicardie, colaps vascular. Sindrom nicotinic: crampe și fibrilații musculare, paralizii musculare (inclusiv diafragmul). Simptome central-nervoase: cefalee, amețeli, anxietate, comă.

Tratament. ***ATENȚIE***, reanimatorul va purta mască și mănuși, fiind în pericol de contaminare. În caz de intoxicație prin contact al pielii, decontaminarea acesteia prin duș cu apă caldă și săpun; îmbrăcămintea izolată în saci de mușama (pentru decontaminare ulterioară). Ochii spălați cu soluție de bicarbonat de Na 3 %. În caz de ingerare: spălătură gastrică cu suspensie de cărbune activat, purgativ salin.

În toate situațiile: PEVC incluzând bicarbonat de Na 8,4 %, care va fi dozat în funcție de rezultatele ionogramei plasmatice sau ale gazometriei sanguine. Furosemid i.v.pentru accelerarea evacuării renale a substanței toxice. Aspirarea secrețiilor bucofaringiene, eventual și a celor bronșice (prin intubare), O_2, reanimare respiratorie, la nevoie, intubație orotraheală și respirație protezată la ventilator automat. Hidrocortizon hemisuccinat sau noradrenalină în PEV contra colapsului și încălzirea extremităților intoxicatului În edemul pulmonar acut: aerosoli și inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) tip enalapril, i.v. *Antidoturi specifice:* Se începe rapid cu atropină sulfat (antidot farmacologic, având acțiune anticolinergică), administrată i.v. în superdoze repetate la 10-20 minute până la apariția midriazei persistente, indicând o atropinizare completă și eficace. Imediat după prima superdoză de atropină, urmează cel

de al doilea antidot farmacologic: obidoxim clorat (Toxogonin® sau Pirrangit®) care acționează prin deblocarea colinesterazei I (deci reactivator de colinesterază), administrat tot i.v. cu repetare la 1-2 ore, până la dispariția semnelor de hiperparasimpatotonie.

Uneori atropinizarea trebuie consolidată prin continuarea în următoarele 1-2 zile (în caz de persistență sau reapariție a unor simptome de intoxicație, chiar discrete). Se poate ajunge până la 50-60 mg de atropină i.v. în primele 24-48 de ore de tratament.

Deoarece există riscul infecțiilor respiratorii supraadăugate, penicilină sau ampicilină i.v. sau i.m.

Contraindicate: laptele, morfina, uleiul de ricină, aminofilina.

Isoniazidă (vechea denumire era hidrazida acidului izonicotinic = HIN). Intoxicație prin ingerare.

Simptomatologie. Febră, cefalee, amețeli, parestezii, paralizii periferice, convulsii (la copii). Icter toxic hepatocelular cu alterarea probelor hepatice, colaps vascular. Acidoză metabolică. Comă.

Tratament. Provocare de vărsături sau spălătură gastrică, urmată de purgativ salin. *Antidot*: vitamina B_6 (piridoxină) i.v. sau i.m.

Măselariță *(Hyosciamus niger)* și **mătrăgună** (*Atropa belladonna*): plante din familia solanacee **→ Atropină, scopolamină.**

Mercur: săruri anorganice (ex.: biclorura de mercur = sublimat corosiv) și organice; mercurul metalic ca atare dă rareori intoxicații, nefiind solubil. Intoxicație prin ingerare.

Simptomatologie.: arsuri bucofaringiene, esofagiene și epigastrice, disfagie, gust metalic, sete; vărsături adeseori sanguinolente, diaree sanguinolentă, deshidratare, colaps vascular, oligoanurie cu creșterea ureei, acidului uric și a creatininei în plasmă, acidoză metabolică (tablou de insuficiență renală acută); comă uremică.

Tratament.: provocare de vărsături sau spălătură gastrică, purgativ salin, PEVC cu sol.glucozată hipertonă + sol. bicarbonat de Na 8,4 %; cantitatea de lichide perfuzată se ajustează la diureză. Furosemid i.v., căldură pe regiunea lombară. Hemodializă (cea mai eficace). *Antidot specific:* dimercaptopropranol (BAL), la câte 6 ore primele 2 zile, apoi la câte 12-24 ore încă 8-10 zile. În lipsa acestuia, edetamină.

Metanol → Alcool metilic

Methemoglobinizante = substanțe care formează în sânge methemoglobina, compus stabil ce NU mai permite hemoglobinei să capteze și să transporte oxigenul prin sânge. Ex.: clorat de potasiu ($KClO_3$) [***ATENȚIE,*** a NU se confunda cu clorura de potasiu = KCl], nitrați, nitriți (care apar și în apa de

puț), derivați de nitrobenzen, anilină, cerneluri, tușuri. Intoxicație prin ingerare sau prin absorbție cutanată → **Anilină**

Miofilină (aminofilină, eufilină, teofilină). Intoxicație prin ingerare sau prin supradozare injectabilă (eroare iatrogenă).

Simptomatologie. Vărsături (uneori sanguinolente), dureri epigastrice, febră, cefalee, anxietate, tremurături, delir, palpitații, tahicardie, hipotensiune arterială până la colaps circulator; poliurie; dispnee, insuficiență respiratorie acută severă; palpitații, tahicardie, aritmii până la fibrilație ventriculară cu oprirea cordului.

Tratament. Provocare de vărsături sau spălătură gastrică, purgativ salin, PEVC, alopurinol (Milurit®), O_2 la nevoie.

Contraindicate. Simpatomimetice (adrenalină, efedrină) și antihistaminice (Romergan, Tavegyl®).

Miostin (Neostigmin, substanță anticolinesterazică) **și substanțe parasimpatomimetice (pilocarpină, acetilcolină**). Intoxicație prin ingerare sau prin supradozare injectabilă (eroare iatrogenă).

Simptomatologie. Se manifestă ca sindrom muscarinic (în care apar intense manifestări parasimpatomimetice). Vărsături, diaree, incontinență de urină și materii fecale. Tremurături, mioză, scăde rea acuității vizuale, convulsii. Lăcrimare, sialoree, hipersecreție bronșică, transpirații. Bradicardie, bradipnee, colaps vascular, insuficiență respiratorie acută.

Tratament. Provocare de vărsături sau spălătură gastrică, purgativ salin. O_2; reanimare cardio-respiratorie. (permeabilizarea căilor respiratorii, insuflații, la nevoie masaj cardiac extern). *Antidot specific:* atropină (este principalul anticolinergic!) s.c.

Monoxid de carbon (oxid de carbon = CO. ***ATENȚIE,*** a NU se confunda cu dioxid de carbon = CO_2) → **Oxid de carbon.**

Morfină și alți **alcaloizi din opiu (codeină**) sau opiacee de semisinteză **(heroină)** și **substanțe morfinomimetice** (opioizi de sinteză**: pentazocină = Fortral, petidină = Mialgin**). Intoxicație prin ingerare, prin inhalare, prin supradozare injectabilă (rar eroare iatrogenă, mult mai frecvent prin utilizare de către toxicomani).

Simptomatologie. Inițial euforie, imagini onirice, apoi vărsături, somnolență, mioză, bradicardie, bradipnee, edem pulmonar acut, depresie a SNC până la comă morfinică. Moarte prin paralizie cardio-respiratorie.

Tratament.: Spălătură gastrică cu soluție de permanganat de K 1 %o (***ATENȚIE,*** provocarea de vărsături NU dă rezultate!), purgativ salin. Reanimare cardio-respiratorie, O_2. *Antidot specific:* Nalorphine (noralilmorfină) i.v. sau naloxon (Narcan®) – antagonist al receptorilor opioizi – i.v.

Naftalină. Intoxicație prin ingerare, inhalare sau absorbție cutanată.

Simptomatologie. Grețuri, vărsături, dureri abdominale, diaree; stare confuzională, convulsii; hematurie, disurie, oligurie cu creșterea ureei plasmatice. Icter prin anemie hemolitică la persoanele cu deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenază.

Tratament. Provocare de vărsături sau spălătură gastrică, purgativ salin. Bicarbonat de sodiu la câte 4 ore interval. În convulsii, **diazepam** i.v. În oligurie și insuficiență renală, perfuzii cu soluție de glucoză 10-20%. În caz de anemie, transfuzie cu masă eritrocitară. În cazuri extreme, exsanguinotransfuzie.

Napoton → Diazepam (tratament asemănător).

Neostigmin → Miostin

Nicotină (alcaloid din tutun folosit ca pesticid). Intoxicație prin ingerare.

Simptomatologie. Cefalee, grețuri, vărsături, colaps circulator, fibrilații musculare, convulsii tonico-clonice, comă. Moarte prin paralizia mușchilor respiratori.

Tratament. Spălătură gastrică cu sol.permanganat de K 1 %o, apoi se introduce pe sondă suspensie de cărbune medicinal. PEVC. Reanimare cardio-respiratorie.

Nitrați (în îngrășăminte agricole de pe legume, în industria fotografică), **nitriți** (în dejecțiuni biologice, în apa de puț contaminată și care NU poate fi decontaminată prin fierbere!), **nitrobenzen** (în industria coloranților). Sunt substanțe methemoglobinizante. Intoxicație prin ingerare → **Anilina.**

Nitrobenzen → Anilină (principalul derivat de nitrobenzen).

Nitroglicerină și medicamente conținând nitriți (**subnitrat de bismut, nitrit de sodiu**). Intoxicație prin ingerare.

Simptomatologie. Somnolență, tahicardie, colaps circulator, dispnee, depresie respiratorie, comă.

Tratament. Albastru de metilen sol.apoasă sterilă 1 %o i.v. sau vitamina C i.v. în doze mari.

Opiacee naturale: codeină, morfină, pulbere de opiu, tinctură de opiu. Intoxicații prin ingerare sau prin injecții supradozate → **Morfină.**

Oxid de carbon (monoxid de carbon, CO). Intoxicație prin inhalare accidentală în încăperi unde au avut lor arderi incomplete (de cârpe, cărbuni); inhalare de gaze de la rețea; inhalare în focarele de incendii. Prin fixare aproape ireversibilă de hemoglobină, crează produsul patologic carboxihemoglobină (CO.Hb), compus stabil care blochează captarea oxigenului de către hematii, ducând la o hipoxie severă, potențial mortală prin tulburarea transportului de oxigen în sânge.

Simptomatologie. Gravitate crescândă, în raport cu concentrația CO în aerul inspirat. Cefalee, grețuri, vărsături, tegumente roșii-cireșii; scăderea acuității vizuale, hipotonie musculară extremă, polipnee, tahicardie, colaps vascular. Comă, stop cardio-respirator. La concentrații ridicate de CO, posibilă moarte fulgerătoare.

Tratament. Scoatere rapidă la aer curat, dezobstruarea căilor respiratorii. Reanimare cardio-respiratorie, începând cu dezobstruarea căilor respiratorii.. Perfuzie endovenoasă. Hemodializă. *Antidot specific:* O_2 concentrat 100 % și hiperbar (la 2-3 atmosfere).

Paracetamol (acetaminophen). Intoxicație prin ingerare sau prin supradozare injectabilă de **Perfalgan®** – forma perfuzabilă i.v.(eroare iatrogenă).

Simptomatologie. Grețuri, vărsături, confuzie, somnolență, delir. La copii, convulsii tonico-clonice. Posibilă oligoanurie. Alterarea probelor funcționale hepatice, comă hepatică letală. Stop cardio-respirator.

Tratament. Provocare de vărsături sau spălătură gastrică cu suspensie de cărbune activat. *Antidot specific:* acetilcisteină per os (Fluimucil® soluție orală sau soluție inhalatorie), rareori soluție pentru administrare i.v. existând risc de reacție anafilactică. Fluimucil sub formă de comprimate efervescente, pulbere resuspendabilă sau granule se resuspendă în sucuri de fructe care se sorb cu paiul dintr-o cană acoperită, deoarece medicamentul are miros neplăcut. Se montează PEVC cu soluție glucoză 5 %. Eventual și perfuzii cu plasmă proaspătă congelată, dacă timpul de protrombină este alterat intens.

Parathion → Insecto-fungicide organo-fosforate

Petrol lampant și produse petroliere (petrosin, benzină). Intoxicație prin ingerare.

Simptomatologie. Dureri abdominale, vărsături, diaree, halenă de petrol, tuse, dispnee, cianoză, senzație de sufocare, manifestări de edem pulmonnar acut, tahicardie, hipotensiune arterială până la colaps vascular, somnolență, hipotonie musculară, stare de comă.

Complicație posibilă. Ulterior apar fenomenele pneumoniei de aspirație: febră, tuse productivă, dispnee persistentă, zone de matitate, respirație suflantă, raluri difuze subcrepitante și crepitante.

Tratament. Spălătură gastrică (la copii spălătura este contraindicată, existând pericolul unei pneumonii de aspirație); ingerare de ulei de parafină. O_2 și manevre de reanimare respiratorie. Poziție semișezândă sau în decubit lateral pentru evitarea aspirației. Perfuzie endovenoasă de hidratare (fiind necesar repaus digestiv). Antibiotice injectabile i.m. sau i.v. pe calea acului de perfuzie (penicilină G, ampicilină sau gentamicină). În colaps vscular, hidrocortizon hemisuccinat sau noradrenalină în PEV; la nevoie digoxin i.v.

Pilocarpină (medicament parasimpatomimetic) → **Miostin**

Plante solanacee: ciumăfaie = laur = dafin *(Datura stramonium)*, **mătrăgună** *(Atropa belladonna)*, **măselariță** (*Hyosciamus niger*). Intoxicație prin ingerare de frunze, inflorescențe, muguri ai plantelor → **Atropină, scopolamină.**

Plegomazin (clorpromazină) și alte **fenotiazine neuroleptice: proclorperazină (= Emetiral), levomepromazină, tioridazină.** Intoxicație prin ingerare.

Simptomatologie. Dezorientare, somnolență, tremurături, hipotonie musculară, deviere conjugată a capului și ochilor, mioză, colaps circulator, hipotermie. Comă. Depresie respiratorie cu cianoză.

Tratament. Spălătură gastrică (provocarea de vărsături este ineficientă), PEVC, încălzirea extremităților (sticle calde). O_2, manevre de reanimare respiratorie.

Romergan (prometazină) și alte antihistaminice de generația I (Peritol®, Tavegyl®). Intoxicație prin ingerare.

Simptomatologie. Inițial fază de excitație cu tremurături, confuzie, delir, halucinații, febră, sete, facies vultuos, tahicardie. Urmează tulburări de mers, faza de somnolență și depresie, colaps circulator, bradipnee, insuficiență respiratorie acută, comă.

Tratament. Spălătură gastrică, PEVC urmărind să se realizeze o diureză osmotică. Hidrocortizon hemisuccinat i.v. Noradrenalină în PEV după diluare în soluție de glucoză. Încălzirea extremităților, hidrocortizon hemisuccinat, O_2 și manevre de reanimare respiratorie. În cazuri extreme, exsanguinotransfuzie.

Salicilați → Acid acetilsalicilic.

Stricnină și preparate de nucă vomică. Intoxicație prin ingerare accidentală de rodenticide în compoziția cărora se găsește (actualmente în terapeutică NU se mai folosesc preparate conținând stricnină).

Simptomatologie. Trismus, contractura musculaturii gâtului, contracturi tonice (opistotonus); convulsii tonico-clonice generalizate, declanșate de cele mai mici excitații sau spontane. Contractura musculaturii respiratorii cu apnee și cianoză, apoi moarte.

Tratament. Diazepam i.v. sau fenobarbital i.m. *(NU asociate!).* Substanțe curarizante (→ cap.19 § 19.2.1. – SUBSTANȚE MIORELAXANTE PERIFERICE), cu condiția protezării respiratorii (intubație orotraheală și conectare la ventilator automat).

Substanțe methemoglobinizante: anilina și derivați, clorat de potasiu, apa de puț, nitrați, nitriți, unele sulfamide → Nitrați, nitriți.

Tavegyl® → Romergan (tratament asemănător).

Verde de Paris (pesticid) → **Insectofungicide organofosforice.**

Warfarină și alte anticoagulante antagoniste ale vitaminei K (substanțe de tip cumarinic: Trombostop®). Intoxicație prin ingerare accidentală a unui rodenticid sau a unui medicament de tip cumarinic (Trombostop®).

Simptomatologie. Fenomene hemoragice cutaneo-mucoase: peteșii, echimoze, epistaxis, gingivoragii, hematemeză, melenă, hematurie; rar hemoragie cerebro-meningeală. Poate surveni șoc hemoragic sever.

Tratament. Spălătură gastrică sau provocare de vărsături. *Antidot:* vitamina K sub formă de Fitomenadion i.v. repetată 2-3 zile. Plasmă proaspătă congelată (PPC). ***ATENȚIE***, PPC se introduce după decongelare și încălzire la temperatura corpului. Odată decongelată, plasma NU se mai poate recongela: trebuie sau folosită sau aruncată. În pierderi de sânge importante, transfuzii cu sânge total. Spălătură gastrică sau provocare de vărsături; Fitomenadion câte 10 mg i.v., repetată 2-3 zile. În hemoragii importante, transfuzii cu sânge integral.

32.3. ANTIDOTURI
[Antidotes]

Un antidot este o substanță care neutralizează toxicul pătruns în organism, fie direct (prin inactivare chimică), fie anihilându-i efectul farmacologic. Tot antidoturi sunt considerați și chelatorii, substanțe care captează atomii metalici și-i leagă în combinații organice netoxice, acestea fiind apoi eliminate pe cale renală. Iată o listă cu principalele antidoturi și chelatori în uz:

~ **Acetilcisteină (N-acetilcistenă)**. Antidot în intoxicația cu paracetamol. Preparatul **Fluimucil®** se administrează pe cale orală sau pe sondă gastrică, după ce s-a efectuat spălătura gastrică. Preparatul **Hidonac®** (flacoane perfuzabile de 25 ml, conținând 200 mg/ml) se folosește și în administrare pe sondă gastrică și în PEV (diluat în SG5 %), în situațiile când intoxicatul nu poate primi antidotul pe gură. *Doze Hidonac:* pe sondă gastrică, inițial 140 mg/kgc, apoi câte 70 mg/kgc la fiecare 4 ore, în total 17 doze. În PEV lentă, inițial 150 mg/kgc diluate în 250 ml SG 5 %, introduse i.v. în decurs de 15 minute, apoi 50 mg/kgc în 500 ml SG 5 % introduse i.v. în decurs de 4 ore, apoi 100 mg/kgc în 1.000 ml SG 5% introduse i.v. în decurs de 16 ore. ***ATENȚIE***, calea i.v. expune la risc mare de reacție anafilactică.

~ **Albastru de metilen** (*Methylenum coeruleum*) sub formă de soluție apoasă sterilă injectabilă 1 %o este *indicat* în intoxicația cu substanțe methemoglobinizante (anilină, clorați, fenacetină, nitriți, nitrați, nitrobenzen, apă de puț bogată în nitriți). *Doza* = 1-2 mg/kgc (sau 25-50 mg/m^2), administrate i.v.,

la nevoie putându-se repeta după o oră. În prezent se tinde să fie înlocuit cu vitamina C în doze mari i.v., deoarece prezintă risc de declanșare a unei hemolize toxice.

~ **Albuș de ou:** sub formă de apă albuminoasă (4-6 albușuri crude bătute cu telul într-un litru de apă) este *indicat* pe gură sau pe sondă gastrică în ingerarea de compuși de metale grele (cadmiu, cupru, mercur). Imediat după introducerea pe sondă a 100 ml, se face evacuarea totală din stomac prin provocare de vărsătură sau sifonare pe sondă. Operațiunea se repetă.

~ **Alcool etilic** (etanol): utilizat ca antidot în intoxicațiile cu alcool metilic, alcool izopropilic și etilenglicol (din lichidul antigel de la automobile). Se administrează per os sau i.v., diluat în soluție glucoză 5-10 %. *Doza necesară*: până când se realizează o concentrație plasmatică de alcool etilic (= alcoolemie) de 100 mg/dl (= 22 mmol/l)

~ **Antidot universal nespecific:** amestec de cărbune medicinal 2 părți + *Magnesia usta* 1 parte + tanin 1 parte. Se suspendă 10 g din amestec în ½ pahar cu apă și se administrează pe gură. *Ind.*: intoxicații cu metale grele, acizi corosivi, alcalii caustice, derivați arsenicali. În prezent mai rar utilizat.

~ **Atropină sulfurică** (sulfat de atropină): cel mai puternic anticolinergic (parasimpatolitic), antidot specific în intoxicația cu insectofungicide organofosforice (alkilfosfați, „verde de Paris", Paration, Ekatox, Polfoschlor), în intoxicația cu gaze de luptă neuroparalitice (Tabun, Sarin, Soman), în intoxicația cu Miostin și în intoxicația cu ciuperci cu sindrom colinergic (sindrom muscarinic). În unele din aceste cazuri, existând o toleranță crescută la atropină, dozele sunt mult mai mari decât cele terapeutice uzuale, iar administrarea se face numai i.v. (în mod uzual, atropina se administrează s.c.). Se mai utilizează în intoxicațiile cu ciuperci care produc sindrom muscarinic (Clitocybes, Inocybes), dacă apar semnele de excitație parasimpatică (sindromul muscarinic): contracturi mioclonice, halucinații, sialoree, incontinență urinară sau de materii fecale (= encoprezis).

~ **BAL (= British Anti-Lewisite) → Dimercaptopropanol (= dimercaprol)**

~ **Bicarbonat de sodiu** ($HNaCO_3$) se utilizează oral, dizolvat în apă, în unele cazuri de ingerare de acizi corosivi, în intoxicațiile cu alcool etilic, alcool metilic, clorați, dinitrofenol, fenol, fier, insecto-fungicide organo-fosforice. Deoarece este o substanță alcalină puternică, cu degajare de gaz (dioxid de carbon) în reacțiile chimice cu acizii puternici, în prezent se tinde să fie înlocuit cu alcaline mai slabe, de tipul oxidului de magneziu care NU produce gaze. Intravenos se folosește deobicei soluția molară hipertonă de bicarbonat de sodiu 8,4 %, diluată în SG 5 % care este *indicată* în toate intoxicațiile însoțite

de acidoză metabolică (acid acetilsalicilic, salicilați); în intoxicații cu fenotiazine (levomepromazin, proclorperazin = Emetiral); în intoxicații cu antidepresive triciclice (clomipramină, amitriptilină, doxepină, maprotilină).

~ **Calciu** sub formă de săruri (carbonat de calciu = cretă, clorură de calciu, gluconat de calciu fiole, zaharat de calciu) după suspendare în apă se administrează *per os* în intoxicațiile cu acid oxalic, acid fluorhidric, fluoruri, fenol, etilenglicol. Gluconat de calciu i.v. este indicat în intoxicația cu acid oxalic și oxalați, acid fluorhidric și fluoruri.

~ **Calcium folinat (Leucovorin®)** se administrează i.v. imediat după orice PEV cu metotrexat în doze mari, pentru a-i combate efectul leucopenizant.

~ **Cărbune medicinal** (*Carbo medicinalis*) nu este de fapt un antidot dar se folosește pe scară largă, acționând prin adsorbția (NU absorbția!) substanțelor toxice ingerate. Se utilizează sub formă de suspensie (3 linguri cu vârf la 1 litru de apă) în spălătura gastrică efectuată cu sonda; o cantitate mică se lasă în tubul digestiv, pentru adsorbția toxicului trecut în intestin.

~ **Clorură de potasiu** (KCl). [***ATENȚIE***, a NU se confunda cu clorat de potasiu (= $KClO_3$ care este toxic methemoglobinizant!]. Antidot în intoxicația cu glicozizi digitalici (Digoxin). Dacă nu apar vărsături se poate administra per os. Mai sigură este calea i.v. sub formă de perfuzie cu soluție molară hipertonă de clorură de potasiu 7,45 %, care trebuie însă diluată în prealabil în SG 5 %.

Fig.32.1. Kit pentru administrarea în perfuzie endovenoasă de Cyanokit (hidroxicobalamină), antidot specific în intoxicația cu acid cianhidric și cianuri. Hidroxicobalamina, având o structură chimică apropiată de cea a vitaminei B12 (= ciancobalamina), tinde să capteze gruparea cian, neutralizând astfel acțiunea toxică a cianurilor.

~ **Clorură de sodiu** (NaCl): antidot în intoxicația cu bromuri. Se poate administra *per os* ca sare de bucătărie dar mai eficientă este calea i.v. sub formă de soluție de clorură de sodiu 0,9 % (ser fiziologic) sau soluție molară hipertonă 5,85 %, diluată în SG 5 %.

~ **Cyanokit® (hidroxicobalamină).** Antidot chimic specific în intoxicația cu acid cianhidric și cianuri. Are structură chimică asemănătoare cu vitamina B12 (= ciancobalamina) și acționează prin captarea radicalului cian-. Administrare în PEV. [V. și → **Kelocyanor (dicobalt edetat)**].

~ **Deferoxamină (Desferal®)**: este un chelator de fier *indicat* în intoxicația cu săruri de fier (și NU cu fier, metalul ca atare; acesta NU produce intoxicație!) și în stări patologice unde organismul este supraîncărcat cu fier: hemosideroze, transfuzii de sânge repetate, β-talasemia majoră. În intoxicații pe cale orală se poate administra pe sondă, după spălătura gastrică. În supraîncărcarea organismului cu fier se administrează prin perfuzii subcutanate de câte 8-12 ore, efectuate deobicei în cursul nopții cu pompa automată de perfuzie, prevăzută cu baterie. Pompa este atașată de corp printr-un ham și ritmul de perfuzie se reglează de la un buton. Urina cu aspect ușor rozat indică prezența de fier liber; când urina își reia aspectul normal, tratamentul poate fi efectuat discontinuu.

~ **Dimercaptopropanol** (2,3-dimercaptopropanol, **Dimercaprol®**, **BAL®**). Fiole inj. Antidot care se administrează i.m. dar există și fiole speciale pentru i.v. *Ind:* intoxicații cu arsen sau compuși ai acestuia (gazul de luptă Lewisita, folosit în trecut); intoxicații cu săruri de metale grele (bismut, fier, mercur, nichel, plumb, stibiu, zinc), cu săruri de aur (și NU cu aur, metalul ca atare; acesta NU produce intoxicație!). Toxicul este captat în moleculă, rezultă un compus stabil, solubil și care se elimină prin urină.

~ **Edetat de calciu disodic** (Ca-EDTA, **Edetamin®**) este un chelator care se administrează i.m. sau în PEV după diluare cu SG 5 %, indicat în intoxicații cu săruri de metale grele: plumb (cu administrare numai i.m.), cadmiu (unde se poate da și *per os*), cobalt, crom, cupru, fier, mangan, mercur, nichel, plutoniu, toriu, zinc. Eventual asociat cu BAL (dimercaprol).

~ **Efedrină clorhidrică**. Este indicată în intoxicația cu clorură de metil, pentru combaterea bronhospasmului și mai puțin în intoxicațiile cu substanțe deprimante ale SNC (opiacee, barbiturice, scoplamină), pentru efectul de stimulare a funcțiilor nervoase. Fiole ptr. administrare s.c.

~ **Etanol → Alcool etilic**

~ **Fitomenadion (vitamina K naturală).** Fiole pentru i.m. dar permisă și administrarea i.v. lent în cazuri grave. Ca antidot este *indicat* în intoxicațiile cu anticoagulante cumarinice (acenocumarol = **Trombostop®**; warfarină).

~ **Flumazenil (Anexate®)**. Fiole inj. Este antidot în intoxicația cu benzodiazepine: cu bromazepam, diazepam, medazepam (denumit anterior **Rudotel®**), alprazolam (**Xanax®**), lorazepam (**Anxiar®**). Administrare i.v. în bolus sau în PEV.

~ **Glucagon (Glucagon® Hypokit)**, nu este propriu-zis un antidot dar fiind hormon hiperglicemiant (secretat de către celulele α din insulele Langerhans) are acțiune antagonistă insulinei și se utilizează în caz de supradozare în tratamentul cu insulină (această supradozare duce la hipoglicemie severă!). Administrare i.v. în urgențe dar se poate și s.c., i.m.

~ **Gluconat de calciu** fiole se utilizează în intoxicațiile cu acid oxalic, oxalați, acid fluorhidric, fluoruri, etilenglicol, săruri de plumb. Administrare i.v. (***ATENȚIE***, dacă se injectează i.m. este dureros, produce noduli, efectul este tardiv, posibilă apariția unui flegmon fesier!).

~ **Glucoză Zentiva** sol. 3300 mg/10 ml (fiole a10 ml). Soluție hiperconcentrată, antidot în supradozarea de insulină urmată de hipoglicemie severă. Obligatoriu se diluează cu apă distilată înainte de perfuzarea i.v.

~ **Hidroxicobalamină → Cyanokit®**

~ **Kaliu iodid** (= KI = iodură de potasiu ATB – comprimate a 65 mg). *Indicat* pentru profilaxia efectelor iodului radioactiv asupra glandei tiroide, dacă – în urma unui accident nuclear – a apărut iod radioactiv în atmosferă. *Doze:* NN 12,5 mg iod (= ¼ compr.); copii 1 lună – 3 ani 25 mg iod (= ½ compr.); copii 3-12 ani 50 mg iod (= 1 compr.); copii > 12 ani și adulți 100 mg iod (= 2 comprimate).

~ **Kelocyanor (dicobalt edetat)** antidot chimic specific în intoxicația cu acid cianhidric și cianuri. Administrare i.v. Prezintă un grad important de toxicitate și este indicat numai pentru prim-ajutor în aceste intoxicații. [V.și → **Cyanokit (hidroxicobalamină)]**

~ **Laptele** (antidot din bucătărie!) NU are proprietăți de antidot universal, cum i s-au atribuit pe vremuri. Este *indicat* în ingestia de acizi corosivi minerali și organici (acid azotic, acid sulfuric, acid clorhidric concentrat, acid acetic, acid formic, acid oxalic), fenol, săruri de metale grele (cupru, cadmiu, mercur), arsenic, isoniazidă. *Contraindicat strict* în intoxicațiile cu insectofungicide organoclorurate și organo-fosorate (Parathion, Ecatox), cu fosfor, nitrobenzenen, tetraclorură de carbon – deoarece toți acești produși se dizolvă perfect în lapte și li se favorizează astfel absorbția intestinală!

~ **Nalorfină** (noralilmorfină, fiole inj.i.v.). Antidot în intoxicația cu derivați de opiu (morfină, heroină) sau cu substanțe sintetice morfinomimetice: petidină (**Mialgin**), pentazocină (**Fortral®**). Administrare i.v.

~ **Naloxon (Narcan®, Nexodal®** – fiole de 1 ml conținând 0,4 mg ptr.inj. i.v.). *Ind.:* deprimarea respiratorie produsă de opiacee; antidot în intoxicația cu

derivați de opiu (morfină, heroină) sau cu substanțe sintetice morfinomimetice: petidină (**Mialgin**); confirmarea non-dependenței la opiacee. Doza inițială adulți: ca antidot 0,4-2 mg i.v. sau în PEV 2 mg diluate în 500 ml SF sau SG 5 %. Pentru confirmarea non-dependenței la opiacee: 0,2-0,8 mg.

~ **Neostigmin (Miostin®)**. Fiole inj. Substanță anticolinesterazică (parasimpatomimetică), cu efecte muscarinice și nicotinice. Este rar folosit ca antidot în intoxicația cu substanțe anticolinergice (alcaloizi din belladonna: atropină, scopolamină) sau cu plante solanacee (mătrăguna, măselarița, ciumăfaia). În mod curent este indicat ca antidot pentru curarizante antidepolarizante [pancuronium (**Pavulon®**); mivacurium (**Mivacron®**); rocuronium (**Esmeron®**); vecuronium (**Norcuron®**)], toate aceste curarizante fiind utilizate în chirurgie pentru obținerea unei relaxări musculare totale. Administrare s.c., i.m. și numai cu deosebită prudență i.v. ***ATENȚIE,*** este *contraindicat* în caz de utilizare a curarizantelor depolarizante (tip suxametoniu clorid).

~ **Nitrit de amil** (*Amylium nitrosum*). Antidot specific în intoxicația cu acid cianhidric și cianuri, formând cu acestea un complex netoxic de cianmethemoglobină. Se administrează prin inhalarea picăturilor din fiolă pe un tifon stropit, ținut la nas.

~ **Nitrit de sodiu** → la fel ca **nitrit de amil**

~ **Obidoxim clorid (= Toxogonin® = Pirrangit®** – fiole inj.i.v.) Este un reactivator de colinesterază, *indicat* (în asociere și precedat de atropină) în intoxicația cu insectofungicide organofosforice (Parathion). Administrare i.v. repetată la fiecare oră, în funcție de evoluție.

~ **Oxid de magneziu** (= *Magnesia usta* = magnezie calcinată = MgO). Se prezintă ca o pulbere, care cu acizii formează combinații netoxice, fără degajare de gaze și ușor laxative, ceea ce le favorizează evacuarea. Se administrează *per os* sub forma unei suspensii în apă. *Ind.:* ingestie de acizi corosivi minerali și organici. (***ATENȚIE***, în aceste intoxicații NU se face spălătură gastrică și NU se încearcă provocarea de vărsături!).

~ **Oxigen (O_2) hiperbar**. Obținut prin instalații speciale, este indicat în intoxicația cu oxid de carbon (monoxid de carbon = CO. ***ATENȚIE,*** a NU se confunda cu bioxid de carbon = CO_2). Monoxidul de carbon produce apariția carboxihemoglobinei în sânge, împiedicând astfel transportul normal al oxigenului. O_2 hiperbar se administrează în concentrație de 100 %, la presiunea de 2 atmosfere, timp de ½ – 4 ore.

~ **Penicilamină (Cupripen®** – capsule). Medicament utilizat în ciroza hepatică (boala) Wilson, unde există o cantitate crescută de cupru în organism. Folosit și ca antidot tip chelator în intoxicațiile cu arsenic și cu unele metale grele (cupru, mercur, plumb, zinc).

~ **Permanganat de potasiu** ($KMnO_4$). Întrebuințare rară! De regulă, utilizat mai mult ca dezinfectant extern. NU este un antidot propriu-zis. Se prezintă ca o pulbere cristalină violet intens din care se prepară soluție apoasă 1/1000 – 1/5000 folosită uneori pentru spălătură gastrică în ingestia de morfină, stricnină, anilină, baze organice azotate, cianuri, unele ciuperci otrăvitoare, fosfor, nitriți, sulfonamide, substanțe față de care se comportă ca un oxidant, având o acțiune de neutralizare parțială a efectului toxic. După fiecare introducere de soluție pe sonda de spălătură gastrică este obligatorie evacuarea intregii cantități din stomac.

~ **Piridoxină (vitamina B6).** Există sub formă de comprimate și fiole injectabile i.m., i.v. Antidot specific în intoxicația cu isoniazidă, în alcoolism cronic și în intoxicații cu ciuperci din genul *Gyromitra*. ***ATENȚIE,*** în intoxicații dozele sunt mai mari decât cele uzuale!

~ **Protamină sulfat**. Fiole de 5 ml a 10 mg/ml ptr. inj. i.v. lent. Antidot în supradozarea de heparină. 1 ml neutralizează 1.000 u.i. heparină standard, iar 0,6 ml neutralizează aproximativ 0,1 ml (= 950 u.i. anti-Xa) de nadroparină. NU acționează antagonist față de anticoagulantele cumarinice (tip acenocumarol = Trombostop®). Doza se calculează în raport cu timpul scurs de la ultima administrare a heparinei, conform tabelului 32.1:

Tabelul 32.1. Dozarea protaminei ca antidot în cazurile de supradozare a heparinei standard

Timpul scurs de la ultima doză de heparină standard (minute)	Doza de protamină (mg) necesară neutralizării a 100 u. (=1 mg) heparină
< 30	1 mg
30-60	0,50-0,75
60-120	0,375-0,50
> 120	0,25-0,375

Doza maximă de protamină = 50 mg

Dacă heparina a fost administrată prin injecție s.c. profundă, se va injecta i.v. câte 1-1,5 mg sulfat de protamină pentru fiecare 100 mg heparină primită.

În caz de supradozare a unei heparine cu greutate moleculară mică (LMWH) administrată în decursul ultimelor 4 ore, se introduce i.v. câte 1 mg protamină pentru fiecare 1 mg (= 100 u.) LMWH primit; dacă APTT se menține prelungit timp de 2-4 ore după această primă doză, se va introduce o a doua doză: încă 0,5 mg protamină pentru fiecare 1 mg (= 100 u.) LMWH primit.

~ **Soluție Lugol** (soluție iodo-iodurată) slabă. Conține iod și iodură de potasiu dizolvate în apă distilată. Utilizare rară în intoxicațiile pe cale orală cu opiacee sau cu taliu.

~ **Soluții acide slabe** (soluție diluată de acid citric, soluție diluată 5 % de oțet – care conține acid acetic). Sunt *indicate* în ingestia de baze caustice (soda caustică), hidroxid de potasiu, amoniac, având efect de neutralizare a acestor baze (din reacția chimică rezultă săruri neutre). Administrarea se face pe gură deoarece spălătura gastrică este *contraindicată* în ingestia de substanțe caustice (pericol de perforație gastrică!).

~ **Sucuri de fructe citrice** (lămâi, portocale, grepfruit) sunt *indicate* în ingestia de baze caustice având o reacție slab acidă care neutralizează aceste baze.

~ **Sulfat de sodiu** (Na_2SO_4). Purgativ salin care, sub formă de soluție apoasă, se administrează pe cale orală sau pe sondă gastrică (după efectuarea spălăturii gastrice), în intoxicația cu săruri de bariu sau săruri de plumb. Metalele sunt captate și precipitate ca sulfați insolubili netoxici, care sunt apoi eliminați prin scaun.

~ **Tanin** (acid tanic). Este utilizat rar, sub formă de ceai natural foarte concentrat (poate fi și soluție preparată extemporaneu), cu care se face spălătură gastrică în ingestia de alcaloizi (stricnină, morfină, codeină, atropină etc.), glicozizi digitalici și săruri de metale grele (zinc). Toți acești toxici suferă o precipitare care îi face inactivi.

~ **Vitamina B_6 → Piridoxină**

~ **Vitamina C (acid ascorbic)**. Utilizată ca antidot sub formă de fiole administrate i.v. și în doze foarte mari în intoxicațiile cu substanțe methemoglobinizante (anilină, nitrați, nitriți, apă de puț bogată în nitriți, clorat de potasiu (= $KClO_3$) [***ATENȚIE***, a NU se confunda cu clorura de potasiu (KCl), care este alt tip de sare și se găsește în mod normal în organismele vii!].

~ **Vitamina K_1 → Fitomenadion**

33. TOXICOMANIILE (DROGURI, STUPEFIANTE, NARCOTICE) *[Drug addiction (drugs, narcotics)]*

DEFINIȚII & EXPLICAȚII

Adicție = dependență față de o substanță.

Alcaloizi = substanțe organice de origine vegetală sau obținute prin sinteză, cu moleculă mare conținând și azot, cu reacție alcalină, foarte active farmacodinamic, iar în cantități mari, toxice. Numeroase droguri sunt prin – structura lor – alcaloizi naturali sau de semisinteză. Ex.: cocaina, codeina, cofeina, heroina (= diacetilmorfină), morfina, nicotina.

Amnezie = pierderea parțială sau totală a memoriei.

Ataxie = lipsa de coordonare a mișcărilor active, voluntare.

Drog = substanță psihoactivă, adică cea care poate modifica temporar starea psihică a unei persoane.

Empatie = facultate intuitivă a unei persoane de a se pune cu gândul în locul unui interlocutor, de a percepe ceea ce acesta resimte.

Euforie = bună dispoziție exagerată, deobicei manifestată zgomotos.

GABA-Omega = gamma aminobutyiric acid – omega (engl.) = mediator chimic rezultat din metabolismul acidului glutamic, cu efect blocant asupra unor sinapse din substanța cenușie a creierului.

Imagini onirice = imagini (însoțite și de senzații) care se derulează ca într-un vis, fie într-un somn artificial, fie într-o stare de confuzie mintală.

Narcotic = substanță care induce somn artificial.

REM = rapid eye movement (engl.)= fază a somnului caracterizată prin mișcări rapide ale globilor oculari și care – pe măsură ce somnul durează – se repetă tot mai des și cu o durată tot mai lungă. Se mai numește somn paradoxal.

Sevraj = „înțărcare" = întreruperea totală (și bruscă) a unui drog.

Sindrom psihedelic = stare de vis, persoana fiind însă trează.

Stupefiant = substanță psihotropă care anihilează voința și produce dependență.

* * *

33.1. GENERALITĂȚI ASUPRA TOXICOMANIILOR *[General knowledge about drug dependence]*

Toxicomanie = tendința de a consuma substanțe psihoactive, care induc în mod artificial și temporar modificări agreabile ale stării psihice („paradisul artificial": euforie, senzație de siguranță și de energie sporită, somn populat de vise plăcute), dar care crează dependență față de ele (adicție). Această dependență este în primul rând psihică, prin nevoia de a simți starea de satisfacție generată de drog. La unele substanțe se asociază cu dependență fizică: în lipsa drogului apare o stare de rău general, anxietate, agitație, transpirații, dureri musculare, tahicardie, hipotensiune arterială, polipnee, vărsături, tremurături, valuri de căldură sau de frig, midriază etc.

33.1.1. ETIOLOGIE *[The etiology]*

Consumul de droguri poate apare din curiozitate, prin imitarea unor persoane din anturaj, prin participarea la cercuri care practică acest consum; din teribilism; în urma mai multor decepții sau stress-urilor repetate; în cursul unei stări depresive; din sentimental de marginalizare și neîmplinire; în situația de neputință pentru realizarea unor obiective sau idealuri; în urma răsfățului excesiv al unor copii sau adolescenți care au epuizat orice alte forme de distracție sau de preocupare; în cazuri de alienare socială; prin apartenența la familii dezorganizate sau absența oricărei familii; din dorința de evadare din realitate; în urma unor prescrieri medicale abuzive. Se menționează și o predispoziție individuală.

Extinderea consumului de droguri către vârste tot mai mici ale copilăriei a căpătat în ultimul timp dimensiuni alarmante. Potrivit studiului Agenției Naționale Antidrog (ANA), dintre persoanele admise la tratamentul de dezintoxicare în anul 2012, 39% au debutat în consumul de droguri la vârste cuprinse între 15-19 ani (deci în adolescență), 25% au debutat în consum între 20-24 de ani, iar 10,7% dintre pacienții luați în evidență au declarat un debut precoce, sub 15 ani (deci copii, cea mai mică vârstă de debut înregistrată fiind de 12 ani!). Cifrele sunt concludente.

33.1.2. CARACTERISTICI COMUNE ALE TOXICOMANIILOR *[Common features of the drug dependence]*

Consumul de substanțe psihoactive (droguri, stupefiante, narcotice) are aceleași caracteristici pentru majoritatea lor, adică:

– dependența (adicția) fizică și mai ales psihică față de acea substanță. Este de fapt caracteristica definitorie;

– toleranța = nevoia de a crește doza după anumite intervale de timp, deoarece doza uzuală nu mai dă rezultat;
– apariția sindromului de abstinență (de sevraj = înțărcare) cu tulburări uneori intense, în caz de întrerupere bruscă a drogului.

Tabelul 33.1 Clasificarea drogurilor și stupefiantelor

Clasa (după modul de acțiune)	Grupa	Subgrupa	Substanțele
Substanțe cu acțiune deprimantă asupra SNC	Alcoolul	Alcool etilic (în diferite băuturi consumabile)	
	Opiacee	Opiul brut din capsulele de mac alb (*Papaver somniferum album)*	
		Alcaloizi naturali din opiu:	Morfină; codeină
		Opiacee de semisinteză	Heroina = diacetilmorfina
		Opiacee de sinteză:	Petidină (Mialgin®); pentazocină (Fortral®); tramadol; metadonă
	Unele medicamente hipnotice și anxiolitice	Barbiturice:	Amobarbital; ciclobarbital
		Benzodiazepine:	Diazepam; medazepam
		Unele antipsihotice (neuroleptice):	Clorpromazină; tioridazină
	Unele anestezice generale		Fentanyl; halotan (Narcotan®)
Droguri cu acțiune stimulantă asupra SNC	Din frunzele arbustului *Erythroxilon coca*		Cocaina
	Amfetamine	Se include și pseudoefedrina	
	Solvenți volatili:	Aurolac; tetraclorură de carbon; acetonă; eter etilic; hidrocarburi alifatice; hidrocarburi aromatice; unele produse petroliere; vopsele și adezivi; spray-uri deodorante; nitriți volatili	
	Din frunzele plantei solanacee *Nicotiana tabacum*		Nicotina
Droguri halucinogene	Produse din cânepa indiană *(Cannabis indica, Cannabis sativa)*:		Marijuana; hașiș; ulei de Cannabis
	LSD = dietilamida acidului lysergic (sub formă de timbre)		
	Ecstasy = MDMA (3,4-metilen dioximetamfetamină) (sub formă de tablete)		
	Dintr-o specie de cactus din Mexic		Mescalina (sub formă de cuburi)
	Ciuperci halucinogene conținând psylocibină		
Diverse	Steroizi anabolizanți – androgeni: derivați sintetici de testosteron		
	Droguri etnobotanice: amestecuri de diferite substanțe		

33.1.3. SIMPTOMATOLOGIA GENERALĂ A TOXICOMANIILOR
[Symptoms and signs of drug addiction]

Prezintă, desigur, diferențe în funcție de drogul consumat dar există și unele manifestări comune pe care le enumerăm:
– dezinteres față de alte activități;
– absențe nejustificate de la programul de învățământ sau de la serviciu;
– neglijarea aspectului personal fizic și vestimentar;
– scădere în greutate, în absența vreunei cauze organice;
– crize de agresivitate nemotivată;
– dereglări ale somnului (sau somnolență sau insomnii);
– dispariția de bani, telefon celular sau obiecte comercializabile din casă;
– privire cu o anumită strălucire și fixitate.

33.1.4. EVOLUȚIA ÎN TIMP A TOXICOMANIILOR
[The evolution of the neglected addiction]

Treptat se ajunge la:
~ degradare fizică: anorexie, insomnii, slăbire, apariția îmbolnăvirilor generate de fiecare substanță, unele mortale (ciroză hepatică, cancer pulmonar);
~ degradare psihică: trăiește numai cu ideea de a obține drogul de care are nevoie, nu mai poate avea alte sentimente, alte dorințe sau alte idealuri;
~ degradare morală: în nevoia de a-și procura drogul care îi lipsește, pierzând simțul valorilor morale, poate ajunge la acte infracționale și chiar la crimă;
~ degradare socio-profesională: nu se mai poate integra în regulile colectivului din care face parte, nici chiar în propria familie; scade randamentul în muncă, scad performanțele profesionale.

33.2. DROGURI CU ACȚIUNE DEPRIMANTĂ ASUPRA SISTEMULUI NERVOS CENTRAL
[Drugs with sedative action over the nervous system]

Acestea au în general un efect de liniștire, generează senzații agreabile, inducând inițial o stare de somnolență urmată de un somn profund artificial, populat de imagini onirice plăcute. Procesul de trezire este lent, consumatorul apare confuz, revine cu dificultate la starea de veghe, are randamentul fizic și intelectual redus la minimum.

33.2.1. ALCOOL ETILIC

Vom deosebi:
– alcoolismul acut (beția) cu durata de câteva ore, dar putând ajunge până la intoxicație și comă etilică [→ cap.32. § 32.2. DESCRIEREA PRINCIPALELOR INTOXICAȚII ACUTE] și

– alcoolismul cronic, care degenerează în toxicomanie.

Alcoolul etilic NU face parte propriu-zis dintre droguri, dar trebuie menționat alături de substanțele care dau dependență, deoarece alcoolismul (etilismul) cronic este cea mai răspândită toxicomanie în lume. El se află la originea a numeroase cazuri de declin social și profesional precum și a unor acte de delicvență. Toleranța la alcool se dezvoltă treptat pe măsura consumului repetat, iar paralel crește și doza minimă letală. **Dipsomania** este un impuls periodic pentru ingerare de alcool până la beție (alcoolism acut) dar care survine în accese, la intervale diferite și în mod repetat. În perioadele de pauză, dipsomanul nu este interesat de băuturi alcoolice, putând chiar manifesta dezgust față de acestea. Această manifestare apare și în afecțiuni psihice cu tulburări periodice ale dispoziției (epilepsie, unele psihopatii).

Complicațiile alcoolismului cronic: hipertensiune arterială; accident vascular cerebral; coronaropatii; cardiomiopatie toxică cu tulburări de ritm; ciroză hepatică; pancreatită cu hipoglicemie; gastrită cronică; polineuropatie alcoolică; sindrom Korsakov (amnezie + dezorientare + polinevrită); ataxie; fenomene de encefalopatie prin leziuni ale emisferelor cerebrale; demență progresivă cu agresivitate; convulsii; fenomene de hipovitaminoză B_1.

Sindromul de sevraj: slăbiciune; anxietate; tremurături; transpirații; grețuri, vărsături. După 2-3 zile apare *delirium tremens* cu următoarele simptome: febră (neinfecțioasă); transpirații; anxietate; confuzie; amețeli; halucinații; coșmaruri; crize de teroare; ataxie; tremurături violente generalizate; convulsii tonico-clonice. Poate evolua fatal.

Tratamentul alcoolismului cronic (dezintoxicarea). Pentru evitarea sindromului de sevraj se face hidratarea alcoolicului prin PEV cu soluții glucozate 5 % + 10 %; se administrează vitamina B_1 și alte vitamine din complexul B i.m.; vitamina C i.v.; liniștirea pacientului cu un antipsihotic (neuroleptic). Medicamentele care combat dependența de alcool sunt și care fac parte din programul de tratament sunt:

~ **Disulfiram (Antalcool – comprimate)**. Această substanță oprește metabolizarea alcoolului la stadiul de acetaldehidă care provoacă tulburări, uneori severe (cefalee, tuse, dispnee, grețuri, vărsături, tahicardie, hipotensiune arterială) și deci poate fi folosit numai cu consimțământul alcoolicului. Disulfiram este *contraindicat* în sarcină, în boli cardiace, nefropatii, boli hepatice, în astmul bronșic, diabetul zaharat, ulcer gastroduodenal, epilepsie, hipertiroidism.

~ **Nalmefen (Selincro** – comprimate filmate). Este antagonist al unor receptori opioizi. Administrare orală cu 1-2 ore înaintea ingurgitării de alcool.

~ **Naltrexon** (comprimate filmate). Se administrează după faza de sevraj alcoolic, în cadrul programului de reabilitare.

33.2.2. SUBSTANȚE OPIACEE (OPIUL ȘI DERIVAȚII LUI)

Opiul este sucul uscat din capsulele de mac alb *(Papaver somniferum album).* În general toate varietățile de mac conțin componente ale opiului dar nu în aceeași cantitate. Opiul se prezintă ca o masă amorfă, având în compoziție un mare număr de alcaloizi, dintre care cel mai important este morfina (alături de aceasta mai există alcaloizii: codeină, utilizată ca antitusiv; papaverină, antispastic musculotrop al musculaturii netede; tebaină etc.).

Pulberea de opiu brut ca atare se folosește fumat din pipe. În general NU se utilizează sub această formă în Europa, ci în Asia de sud și sud-est, fiind deseori practicat în colectivități, în încăperi comune («ceainării»).

~ **Morfina** se administrează în injecții în general s.c., fiind mai des întâlnită la persoane din mediul sanitar sau care vin în contact cu instituțiile medicale (chiar pacienți). Este greu accesibilă marelui public, având regim special de prescriere.

~ **Heroina** este principalul derivat al morfinei, produs semisintetic cu structura chimică diacetilmorfină. Se prepară ilegal în cantități mari din opiu + anhidridă acetică în laboratoare clandestine, special utilate și cu personal calificat profesional. Este cel mai activ și mai răspândit opiaceu și cu cel mai înalt grad de periculozitate: posibile accidente mortale. Folosită mai ales de tineri,. Se prezintă ca o pulbere cristalină foarte toxică. Se utilizează în special pe cale injectabilă s.c. sau i.v., mai puțin pe cale orală sau prin fumat.

Analgezicele opioide de sinteză (= substanțe morfinomimetice) alcătuiesc o categorie cu efecte asemănătoare dar mai slabe. Ele includ:

~ **tramadol (Tramal®)**,

~ **petidină (Mialgin)**,

~ **metadonă (Sintalgon)**,

~ **pentazocină (Fortral®)**.

Deși sunt tot droguri și pot crea dependență, acestea nu au totuși efecte de intensitatea morfinei și nici pe departe ca ale heroinei. În plus prezintă dificultăți de procurare, necesitând prescripție medicală.

Toxicomania produsă de opiacee poartă numele de opiomanie, morfinomanie sau heroinomanie (după substanța utilizată) și reprezintă un adevărat flagel social. În toate țările, legislația prevede pedepse aspre mai ales pentru cultivatorii, fabricanții și furnizorii (*dealer*-ii) de droguri opioide. Există și țări unde în aceste cazuri se aplică pedeapsa cu moartea.

Manifestările produse de opiacee (simptome). În prima fază, euforie, senzație de bine, o semisomnolență cu vise plăcute. În a doua fază, halucinații, somn artificial mai profund, populat de senzații agreabile, de succesiuni de imagini plăcute onirice, de stări de voluptate și de senzația de plutire. Dacă doza

este prea mare (supradoză) se ajunge în faza de intoxicație (coma morfinică [→ cap.32. § 32.2. DESCRIEREA ȘI TRATAMENTUL PRINCIPALELOR INTOXICAȚII ACUTE]): absența totală a reactivității, bradipnee, bradicardie, hipotensiune arterială, hipotermie, edem pulmonar acut. Moartea poate surveni prin stop cardio-respirator.

Sindromul de sevraj. La întreruperea bruscă și totală a unui drog opiaceu apar: anxietate; sete imperioasă de drog; transpirații; piloerecție („piele de gâscă"); rinoree; lăcrimare; midriază; polipnee; tresăriri și dureri musculare; tremurături; valuri de căldură sau de răceală.

Complicațiile morfinomaniei. În timp, la fumătorii de opiu pot apărea pneumopatii acute, supurații pulmonare, atelectazie pulmonară, fibroză pulmonară, episoade de edem pulmonar acut. La opiaceele injectate: abcese subcutanate, celulită infecțioasă, limfangite, flebite, endocardită bacteriană, embolii septice, miozită osifiantă, ostomielită, hepatită virală tip B sau C, infecție HIV. Pentru toate formele de administrare: polinevrită, mielită transversă, ambliopie.

Tratament (dezintoxicare).

~ **Metadona (Sintalgon** – comprimate). Pentru evitarea sindromului de sevraj, substanța opiacee consumată se înlocuiește cu acest opiaceu care este mai slab și la care inițial doza se crește progresiv, apoi se scade treptat până când se realizează abstinența totală.

Fig. 33.1 «Delicatele» flori și capsule de mac alb (*Papaver somniferum album*), sursa unor droguri de mare risc

~ **Buprenorfină** (comprimate sublinguale). Este un antagonist morfinic care se fixează pe unii receptori cerebrali ai opiaceelor. Se administrează inițial în priză unică /24 ore, comprimatul ținându-se sub limbă până la dizolvarea totală.

În intoxicația acută cu opiacee antidotul este **naloxon (Nexodal®)** [→ Cap.32.3. – ANTIDOTURI]

33.2.3. MEDICAMENTE ANXIOLITICE SI HIPNOTICE

Consumarea repetată a acestor substanțe determină lentoare în înțelegere, dificultăți de gândire și de vorbire, slăbirea memoriei, judecăți eronate, îngustarea ariei de atenție, labilitate emoțională. Dependența este și psihică și fizică.

~ **Barbiturice:** amobarbital (Amital); ciclobarbital; fenobarbital.

~ **Anxiolitice derivate de benzodiazepină:** diazepam; medazepam.

~ Alte **tranchilizante:** meprobamat.

~ Unele **neuroleptice (antipsihotice):** clorpromazină; tioridazină

~ **Cloralhidrat** (foarte rar, fiind folosit doar în mediul sanitar)

~ **Zolpidem:** este un agonist selectiv al complexului macromolecular receptor GABA-Omega, care nu afectează durata totală a somnului paradoxal (REM). *Ind. farmacoterapeutică* este împotriva insomniilor.

~ **Unele anestezice generale:** fenciclidină („pulberea îngerului"); fentanyl („caviar alb"), anestezic și analgezic opioid i.v.; halotan (**Fluothane®**; **Narcotan®**), hidrocarbură halogenată inhalabilă cu vaporizator.

Efectele de sevraj la aceste medicamente: insomnii sau somn cu întreruperi; vise tulburătoare; senzație de tensiune la deșteptare. Sevrajul la barbiturice este însoțit de tulburări mai severe: inițial senzație de oboseală, neastâmpăr, tremor; apoi confuzie, delir (tablou de *delirium tremens*), halucinații înfricoșătoare, convulsii generalizate până la status epilepticus, hiperpirexie, deshidratare și chiar exitus. Cura de dezintoxicare se poate face numai în spital, cu reducerea treptată a drogului.

33.3. DROGURI CU ACȚIUNE STIMULANTĂ ASUPRA SISTEMULUI NERVOS CENTRAL
[Drugs with stimulant action over the nervous system]

Asemenea droguri produc temporar o stare de vioiciune, de energie și de hiperactivitate cu iluzia unor posibilități practic nelimitate de realizări prin forțele proprii, crescând randamentul fizic și nervos pentru o anumită perioadă. Starea aceasta este urmată însă de o adevărată prăbușire a forței de muncă și de gândire a consumatorului.

Fig. 33.2. «Modestul» arbust de coca (Erythroxilon coca), sursa cocainei.

33.3.1. COCAINA

Este un alcaloid extras din frunzele arbustului *Erythroxilon coca*. Se consumă fie prin mestecarea frunzelor, fie sub formă de pulbere prizată pe nas sau fumată (după ce se amestecă cu bicarbonat de sodiu și apă). La femei gravide, prin trecerea transplacentară, poate produce avort, moartea fătului în uter, dismaturitate sau malformații congenitale. La nou-născutul dintr-o mamă cocainomană apar fenomene de sevraj (tulburări legate de întreruperea drogului, ajungând până la convulsii).

33.3.2. AMFETAMINE

Unele sunt folosite mai ales în competiții sportive, ca dopaj, pentru îmbunătățirea performanțelor. Produc inițial o dispoziție favorabilă, senzație de bună stare, vioiciune, chiar stare de excitație, creșterea atenției, a performanțelor fizice și intelectuale, tahicardie. Urmează o stare de oboseală și insomnie. Toleranța la amfetamine este foarte marcată, impunând mereu creșterea dozei. Cu timpul apar perioade de depresie și manifestări de psihoză paranoidă: supraapreciere a propriei persoane, egocentrism, grandomanie, neîncredere în cei din jur, judecăți false cu interpretări eronate. Pot urma manifestări antisociale, delir de persecuție, tendință la suicid.

Tratament: clorură de amoniu per os, care prin acidifierea urinii accelerează eliminarea renală a substanței; clorpromazină i.m.; haloperidol.

Pseudoefedrina este folosită pentru prepararea metamfetaminelor. Intră ca o componentă în unele preparate antigripale (**Nurofen răceală și gripă®**). Utilizarea unui asemenea preparat (neintenționat, fiind ignorate componentele) la Olimpiada de la Sydney (în anul 2000) a dus la descalificarea unei gimnaste din echipa României – inițial clasată pe locul I – cu pierderea titlului și medaliei de campioană olimpică!

33.3.3. COFEINA

Este fără îndoială cel mai răspândit stimulant al SNC, prin consumul uriaș de cafea, folosită pentru înviorare și creșterea randamentului intelectual și fizic. Cofeina este un alcaloid extras din boabe de cafea (arbustul este *Coffea arabica*), frunze de ceai, nuci de cola. Ca medicament, se prezintă în fiole injectabile s.c., iar cofeinomania constă din consumarea frecventă a drogului sub această formă, mai ales în rândurile personalului sanitar.

33.3.4. SOLVENȚI VOLATILI ȘI SUBSTANȚE VOLATILE DIN INDUSTRIE

Toți aceștia sunt consumați prin inhalare. Produc inițial relaxarea sistemului nervos și senzație de stimulare. Ulterior apar: mers nesigur, amețeli, depresie, impulsivitate sau somnolență, stare euforică de visare, deteriorarea gândirii, halucinații, delir. **Complicații** în timp: leziuni ale SNC, tulburări de ritm cardiac. Consumatorii folosesc:

~ **Aurolac,** utilizat în industria mobilei ca bronz pentru vopsitorie (de la substanță provine porecla dată copiilor străzii, de „aurolaci", care o consumă prin inhalare).

~ **Tetraclorură de carbon**, lichid greu cu miros plăcut, utilizat ca solvent organic și la umplerea extinctoarelor de incendiu. Consumul repetat poate duce la insuficiență hepatică sau renală.

~ **Eter etilic,** lichid extrem de volatil și inflamabil, cu miros specific.

~ **Acetonă**, lichid foarte volatil, cu miros pătrunzător, utilizat ca solvent la oja pentru unghii.

~ Unele **produse petroliere**

~ **Hidrocarburi alifatice** (cu catene lineare) și **hidrocarburi aromatice** (cu catene ciclice): benzen; toluen.

~ Unele **vopsele** și **adezivi** cu anumite mirosuri

~ **Spray-uri deodorante**

~ **Nitriți volatili:** nitrit de amil: nitrit de butyl; nitrit de izobutil. Toți nitriții produc vasodilatație periferică, hipotensiune arterială, amețeli, facies vultuos, tahicardie.

Dată fiind marea popularitate și accesibilitate pentru copii (cei din familii dezorganizate sau fără familie) a aurolacului, și a solvenților volatili, menționăm unele efecte ale acestora asupra micilor consumatori. În prima fază, inhalanții produc o stare de dezinhibare și somnolență asemănătoare consumului de alcool. Folosiți în cantități mai mari, aproape toți determină o stare de anestezie, de amorțire a senzațiilor și chiar de pierdere a cunoștinței. Dintre efectele consumului de inhalanți, cele mai frecvente sunt: greață, vărsături, amețeală, apatie, durere de cap, euforie. Folosirea unor doze ridicate poate duce la delirium. Utilizați pe termen lung, duc la pierderi în greutate, la lipsa capacității de concentrare a atenției, lipsa de coordonare, iritabilitate, depresie. După un timp mai îndelungat de folosire, solvenții volatili crează dependență.

33.3.5. NICOTINA

Este principalul component al tutunului (alcaloid din arbustul *Nicotiana tabacum*) și substanța care crează dependența față de fumat (tabagismul). Are efect stimulant și tot odată de diminuare a stărilor de tensiune nervoasă. Nicotina acționează legându-se de receptorii colinergici centrali (există chiar receptori nicotinici), mărește forța de contracție și frecvența cardiacă și blochează parțial transmiterea durerii. Dar efectele nocive ale tutunului sunt determinate mai ales de celelalte componente: substanțe iritante (bioxid de sulf, fenol, formaldehidă, acroleină formată în mod secundar) care produc bronșita cronică tabagică și bronhopneumopatia obstructivă cronică însoțită de emfizem pulmonar. Au și efecte asupra aparatului cardiovascular constând din spasme coronariene până la cardiopatie ischemică cronică, arteriopatii periferice obstructive, ateromatoză arterială. Monoxidul și bioxidul de carbon produse prin arderea tutunului blochează parțial hemoglobina din sânge și pot duce la apariția de poliglobulie compensatorie. Benzenul și gudroanele au acțiune cancerigenă, cunoscut fiind faptul că frecvența cancerului bronhopulmonar este mai mare la fumători decât la nefumători. Medicamente contra dependenței de nicotină:

~ **Nicotinum (Nicorette® Freshmint** – spray bucofaringian conținând nicotină și **Niquitin® Clear** – plasture transdermic)

~ **Bupropionă (Zyban®** – comprimate filmate cu eliberare prelungită). Acționează ca antidepresiv, fiind inhibitor selectiv al recaptării neuronale de catecolamine;

~ **Vareniclin (Champix®** – comprimate filmate). Acționează ca agonist parțial al receptorilor nicotinici neuronali $\alpha_4\beta_2$ pe care-i stimulează, intrând în competiție cu nicotina.

33.4. DROGURI HALUCINOGENE
[Hallucinogenic drugs]

Acestea influențează senzațiile, emoțiile și modifică felul în care este percepută realitatea. Inițial produc o stare de excitație cu euforie și hiperactivitate. Apoi apar judecăți eronate, crize de anxietate și tardiv, chiar după suprimare, timp de 6-12 luni persistă senzații distorsionate și halucinații. Consumatorii folosesc:

33.4.1. DROGURI DIN CÂNEPA INDIANĂ (CANNABIS INDICA)

~ **Marijuana** („iarba de cânepă") se prepară din frunzele uscate și capetele înflorate ale plantei, tocate adeseori cu semințe. Are aspect de tutun sau de ceai. Produsele astfel obținute se fumează (în limbajul consumatorilor fumează „o iarbă") sub formă de țigarete făcute de mână („joint") sau în pipă ori se amestecă cu alcool, putându-se bea. Fiind relativ ieftină, a devenit cea mai răspândită în rândurile tineretului ca «iarbă» sau «joint». Dă numai dependență psihică, NU și fizică.

~ **Hașișul** este rășina concentrată de *Cannabis*. Se colectează prin răzuirea sau strivirea lujerului din cânepă. Rășina obținută se combină cu substanțe liante, miere sau propolis, și se consumă sub formă de turte sau se amestecă cu tutun pentru a se fuma în țigarete ori în pipă.

~ **Uleiul de Cannabis** este un produs concentrat, obținut prin presarea la cald a plantei. Se utilizează prin presărarea pe tutun, după care se fumează.

Manifestările (simptomele) produse de *Cannabis* sunt la început o senzație de bunăstare și de visare, apoi apare fugă de idei, tulburări de comunicare și de coordonare, halucinații, tahicardie, uscăciunea gurii. De menționat că produsele din cânepa indiană nu dau dependență fizică, ci numai psihică. Din acest motiv nu există nici sindrom de sevraj.

Complicații. Cu timpul apar bronșite, tulburări ale funcției pulmonare cu perioade de dispnee și chiar cancer pulmonar.

33.4.2. ALTE DROGURI HALUCINOGENE

~ **LSD** (dietilamida acidului lysergic), luată pe cale orală, sub formă de timbre.

~ **Ecstasy** (= MDMA = 3,4 –metilen dioximetamfetamina): substanță sintetică prezentată sub formă de tablete orale. Are un efect inițial puternic stimulant și euforizant, la care se asociază empatie și un sindrom psihedelic de supraîncredere în sine. În timp, poate determina **complicații organice**: stări de deshidratare; sindrom de coagulare intravasculară diseminată; mioglobinurie

(dacă se asociază cu efort fizic, spre exemplu dans prelungit); insuficiență renală.

~ **Mescalina:** extrasă dintr-o specie de cactus din Mexic.

~ **Ciuperci halucinogene: psilocybina** este substanța halucinogenă conținută în unele ciuperci. Alte specii sunt: *Gymnophilus, Stropharia.*

33.5. STEROIZI ANABOLIZANȚI ANDROGENICI
[Androgenic anabolic steroids]

Derivații sintetici de testosteron sunt folosiți clandestin de către unii sportivi de performanță pentru efectul de mărire a masei musculare și obținerea de rezultate îmbunătățite în probe de forță: haltere, aruncarea greutății și a discului etc. Se consideră dopaj și se sancționează cu excluderea din competiție sau chiar din viața sportivă. Un exemplu este stanozol (un steroid anabolizant sintetic derivat din dihidrotetosteron), depistat la unii componenți din lotul de haltere al unei țări vecine, înaintea campionatelor europene din Georgia.

33.6. DROGURI ETNOBOTANICE
[Ethnobotanical drugs]

Sunt așa-zisele «droguri legale», comercializate într-o perioadă recentă prin „Magazinele de vise" (*spice shop*) și care s-au bucurat de o mare popularitate în rândurile tinerilor și adolescenților. Ele sunt pulberi sau extrase din diferite plante, folosite de obicei în amestecuri, cu efecte euforizante sau ușor

Fig. 33.3. Plicuri conținând diferite droguri etnobotanice. Se observă pe toate plicurile lipsa notării compoziției din interior.

Tabelul 33.2 Droguri etnobotanice (substanțe noi cu proprietăți psihoactive)

Categoria de substanțe	Grupa / droguri	Observații
Substanțe noi cu potențial psihoactiv, aflate sub control național, identificate în anul 2012	Amfepramonă tablete; parametoxiamfetamina (PMA) tablete; parametoximetamfetamina (PMMA) tablete; JWH-018 plante – mix; JWH-250 plante – mix; JWH-073 plante – mix; CP 47, 497-C8 plante – mix; mefedronă (MMC) pudră și tablete; metilonă (beta-ceto-MDMA) pudră; fluorometcatinonă/ flefedronă pudră; etcathinonă pudră; BZP + TFMPP tablete; CPP tablete și pudră; amfetamină + CPP tablete; MBZP tablete; MeO-Dalt pudră; DMT pudră; 2C-X pudră; Pirovalerona (MDPV) pudră și tablete	Considerate (în mod eronat) droguri cu risc redus, se bucură de mare atractivitate în rândul tinerilor. Au proprietăți psihotrope, halucinogene, psihedelice (de denaturare a realității)
Substanțe noi cu potențial psihoactiv care nu se aflau sub control național, identificate în anul 2012	Canabinoizi sintetici	JWH–019; JWH–022; JWH–081; JWH–122 JWH–203; JWH–210; AM–2201; MAM–2201; MAM–1220; CB–13; UR–144; XLR–11; STS–135; AKB–48
	Catinone	α–PVP; 4–MEC; 4–EMC; NEB; 3,4–DMMC pentedrona; pentilona; bk–MDEA; MDPBP
	Amfetamine	3–FA; 4–FA; 4–MMA; 4–FMA
Substanțe noi cu proprietăți psihoactive, comercializate sub diferite denumiri	Boom Powder (pulbere); Boom Pills (tablete); Monster Energy Powder (pulbere); Monster Energy Pills (tablete)	

(după materialele ANA, modificat)

halucinogene (*spice* = condiment, substanță aromată). Câteodată, produsul original din plante este stropit cu un drog mai puternic, pentru a se obține un efect mai intens (până la fenomene toxice!). Se utilizează prin consum intern sau se fumează în țigări, amestecate cu tutunul. Considerate nenocive în raport cu drogurile de mare risc, tip heroină sau cocaină, ele au fost aprobate oficial prin legislația unor state din Uniunea Europeană pentru a îndepărta consumatorii de la stupefiantele periculoase. În realitate, unele dintre aceste produse etnobotanice pot deveni la fel de agresive ca și drogurile cu grad înalt de periculozitate, citându-se fenomene de dependență și toleranță, producerea de acte antisociale, numeroase cazuri de intoxicații acute (apar intoxicații colective, fiind fumate de tineri în grup!) și chiar cazuri letale, mai ales datorită adaosurilor de alte droguri pentru potențarea efectului. O caracteristică a comerțului cu etnobotanice constă în absența înscrierii în mod clar și complet pe ambalaje a compoziției și a reacțiilor care le pot provoca.

Menționăm dintre cele mai răspândite etnobotanice: mefedrona (cu efect stimulant), spice K-2 (marijuana sintetică), foxy methoxy (cu efect halucinogen).

Agenția Națională Antidrog (ANA) publică, în Raportul Național privind Situația Drogurilor 2013, o serie de noi droguri etnobotanice, desemnate prin diferite simboluri sau denumiri [→ Tabelul 33.2].

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ
[Selective references]

1. Agenția Națională Antidrog (ANA): Raportul Național privind Situația Drogurilor 2013.
2. Alexianu D., Nosca G., Vasilescu R.: Analgosedarea – Rev. Viața Medicală nr.11 / 14.03.2003, p.7.
3. American Pharmacists Association (APhA): Drug Information Handbook for Oncology. 8th edition – Lexi-Comp.Hudson, Ohio, 2010.
4. Arion C.: Durerea la copilul bolnav de cancer – Fundația Rațiu București, 1996.
5. Baer Ch.L.; Williams B.R. et alt.: Clinical Pharmacology and Nursing. Third edition – Springhouse Corporation, Pennsylvania, 1996.
6. Banciu D., Oardă M.: Intoxicațiile acute – Ed.Medicală, Buc., 1964.
7. Bădulescu Fl., Voicu V., Pop L., Bădulescu A.: Vademecum de chimioterapie antineoplazică – Ed.Med.Buc., 1999.
8. Bălăceanu-Stolnici C.: Geriatrie practică – Ed. Med. Amaltea Buc., 1998.
9. Beers M.H., Berkow R. (editors): The Merck Manual of Diagnosis and Therapy. Seventeenth edition – Merck Research Laboratories, N.J., 1999 – Cap.22. Clinical Pharmacology.
10. Belîi A.: Fiziologia nocicepției și managementul durerii perioperatorii – Portable Document Format (PDF).
11. Benea E.-O.: Ghid terapeutic în infecția HIV – M.S.F., Comisia Națională de Luptă anti-SIDA, Buc., 2001.
12. Benea E.-O., Popescu C., Popescu G.-A.: Ghidul Angelescu. Terapie antimicrobiană – Ed.MedicArt, Buc., 2005.
13. Borundel C.: Medicină internă pentru cadre medii – Ed. BIC ALL Buc., 2006.
14. Braunwald E., Fauci A.S., Kasper D.L., Hauser S.L., Longo D.L., Jameson J.L.: Harrison – Manual de medicină. Ediția a 15-a (traducere Damian Ș.) – Editura Științelor Medicale, 2002.

15. Brumboiu Irina; Bocșan I.S.: Preparatele vaccinale utilizate în practica medicală – Rev. Pediatru.ro., anul IV, nr.11, sept.2008.
16. Brunton L., Parker K., Blumenthal O., Buxton I.: Goodman & Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics – Ed. McGraw Hill Medical – New York, Chicago, San Francisco, 2008.
17. Le Bulletin de l'Ordre National des Médecins, no.40 jullet-août-sept.2015, p.24 «La pharmacovigilance».
18. Idem, p.7: «Alerte sur le valproate»
19. Cahill M. et alt.: PharmFacts for Nurses – Springhouse Corporation, Pennsylvania, 1996.
20. Coman Oana Andreia: Farmacologie pentru moașe și asistenți medicali. Note de curs – Ed.Med.Buc., 2008.
21. Cristea Aurelia-Nicoleta: Farmacologie. Note de curs – Ed.Med.Buc., 2002.
22. Cristea Aurelia Nicoleta: Farmacologie generală. Ediția a II-a. – Ed. Didactică și Pedagogică, 2011.
23. Custer W.J. & Rau E.R.: The John's Hopkins Hospital – The Harriet Lane Handbook – Mosby Elsevier, 2009.
24. Diaconu D.J.: Micozele cutanate superficiale – Rev. Viața Medicală, nr.35 /29 aug.2008, p.6.
25. Dobrescu D., Negreș S., Dobrescu L., McKinnon R..: Memomed 2016. Ediția 22 – Ed.Universitară Buc., 2016.
26. Dragomir Monica: Terapia paliativă în pediatrie – Ed.Universitară «Carol Davila» Buc., 2004.
27. Ebewe – Oncology Line, 2001.
28. Farmacopeea română. Ediția a X-a – Ed.Med.Buc., 2000.
29. Fulga I. și colab.; Farmacologie – Ed.Med.Buc., 2006.
30. Garnier M. & Delamare V.: Dictionnaire des termes de médecine, 22ème édition – Ed.Maloine Paris, 1989.
31. Gilbert D.N.; Moellering R.C. jr.; Eliopoulos G.M.; Sande M.A.: The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy. 35th edition, 2005.
32. Green, G.B.; Harris, I.S.; Lin G.A.; Moylan K.C.: Manualul de terapeutică medicală Washington ™ – ed.31 – Lippicott Williams & Wilkins. Tradus Ed.Med.Buc., 2006.
33. Hahn A.B., Barkin R.L., Klarman Oestreich S.J.: Pharmacology in Nursing. Fifteenth edition – The C.V.Mosby Co – St.Louis, Toronto, London, 1982.
34. Ichim M., Drake R.: Psihiatrie. Manual. 2000.
35. Loeb S. et alt.: Nursing Student's Guide to Drugs – Springhouse Corporation, Pennsylvania, 1993.

36. Lupușoru Cătălina-Elena: Curs de farmacologie clinică – rezidențiat. Cursul nr.9 – www.umfiasi.ro/. 2014.
37. Katzung B.et alt.: Basic & Clinical Pharmacology. Tenth edition – McGraw-Hill Companies, New York, Chicago, San Francisco, 2007.
38. Marcean Crin: Tratat de nursing. Îngrijirea omului sănătos și bolnav – Ed.Medicală Buc., 2010.
39. Marcean Crin, Mihailescu Vl.: Nutriție și dietetică. Ghid pentru asistenți medicali – O.A.M.M.R., 2008.
40. Marcean Crin, Mihailescu Vl.: Pediatrie și puericultură. Îndreptar pentru asistenți medicali. Ediția a 2-a. – Ed.Med.Buc., 2013.
41. Marcean Crin, Mihailescu Vl.: Ghid de farmacologie pentru asistenți medicali și asistenți de farmacie – Editura ALL, 2011.
42. Materiale promoționale, publicații și prospecte ale medicamentelor menționate în cursul lucrării, emise de următoarele firme producătoare sau furnizoare de medicamente sau de reprezentanțele acestora: Abbott Laboratories GmbH (Germania); Actavis Group PTC EHF (Islanda); Alcon S.R.L. (România); Alevia (Spania – România); Antibiotice SA (Iași); Arena Group S.A. (Germania & România); Astra Zeneca UK Limited (Marea Britanie); Baxter AG (Austria); Bayer Pharma AG Gmb H (Germania); Bayer SRL (România); Beaufour Ipsen Pharma; Berlin Chemie AG (Germania); Biofarm S.A. (București); Boehringer Ingelheim GmbH (Germania); Bristol-Myers Squibb / Pfizer EEIG (Marea Britanie); CSL Behring GmbH (Germania); Dar Al Dawa (Iordania); Dr.Falk GmbH (Germania); Dr.Reddy's Laboratories (Marea Britanie); DVR Pharm (Brașov); Ebewe (Austria);Egis Pharmaceuticals PLC (Ungaria); Eipico Med (Egipt); Eli Lilly BV (Olanda); Felsin Farm SRL (România); Fresenius Kabi AB (Suedia) & Fresenius Medical Care GmbH (Germania); Gedeon Richter PLC (Ungaria); Glaxo Group (Marea Britanie) & Glaxo Welcome (Egipt); GlaxoSmithKline (România); Hofigal S.A. (România); Infomed Fluids SRL (România); Ipsen Pharma (Franța); Krka DD (Slovenia); Lab. Fournier SA (Franța); LaborMed Pharma (România); Laropharm SRL (România); Lek Pharmaceuticals DD (Slovenia); Meda Pharma (Franța); Medochemie Ltd (Cipru); Merck Sharp & Dohme Ltd (Marea Britanie), Nestlé Healthcare Nutrition; Novartis Pharmaceuticals UK Limited (Marea Britanie); Novo Nordisk A/S (Danemarca); Nycomed GmbH (Germania); Omega Pharma; Octapharma Ltd (Marea Britanie); Ozone Laboratories Ltd (Marea Britanie); Pfizer Ltd (Marea Britanie); Pharco Impex (Egipt); Ranbaxy Ltd (Marea Britanie); Roche SRL (România) & Roche Registration LTD (Marea Britanie); Rompharm SRL (România); Sandoz

SRL România; Sanofi-Aventis GmbH (Germania); Sicomed (România); Sintofarm SA (România); SmithKline Beecham PLC (Marea Britanie); Stada Hemofarm SRL (România); Terapia Ranbaxy (India-Irlanda); Terapia SA (România); Teva Pharmaceuticals SRL (România); TEVA Santé (Franța); TIS Farmaceutic S.A. (România); Vifor France SA (Franța); Wörwag Pharma GmbH & Co KG (Germania); Zenyth Phrmaceuticals SRL (Bistrița, România); Zentiva KS (Cehia) & Zentiva SA (România).

43. Micle I., Mărăzan M., Pop E., Giurescu R.: Ce trebuie să știm despre diabetul zaharat al copilului – Ed. Marineasa, Timișoara, 2008.
44. Năstase C.I. și colab.: Dicționar englez-român de medicină și biologie – Ed.Nasticor Iași, 2004.
45. Olaru Livia-Irina: Breviar de apifitoterapie – Ed. Pro Universitaria București, 2016.
46. O'Toole Marie T. et alt.: Miller-Keane Encyclopedia Dictionary of Medicine, Nursing & Allied Health. Seventeenth edition – Saunders, 2003.
47. Pop Melania: Evaluarea durerii totale. Managementul durerii în îngrijirea paliativă – prelegeri la Seminarul «Îngrijiri paliative» Brașov, 2014.
48. Popescu V.: Intoxicațiile acute la copil. Principii generale, conduită clinică – Rev.Terapeutică și Toxicologie clinică, 1998, martie, vol.II, nr.1, pag.13.
49. Popovici Iuliana, Lupuleasa D., Ochiuz L.: Dicționar farmaceutic. Ediția a III-a – Ed.Polirom Iași, 2014.
50. Popovici L.; Moruzi C.; Toma I.: Atlas botanic. Ediția a doua. – Ed.Did. și Ped., Buc., 1985.
51. Rusu V. și colab.: Dicționar medical. Ediția a IV-a – Ed.Medicală Buc., 2010.
52. Spitalul Clinic de Copii Oradea: Controlul durerii din cancer și îngrijirea paliativă la copii (Traducere) – SCCOR, 2001.
53. Stroescu V., Corciovei Constantinescu I., Fulga I., Coman O.A., Constantinescu M.C., Russ C.: Farmacologie. Ediția a V-a – Ed.ALL, 2002.
54. Taketomo C.K., Hodding G.H., Kraus D.M.: Pediatric Dosage Handbook. 10th edition – Ed.LexiComp, Hudson, Ohio, 2003.
55. Wikipedia, the Free Encyclopedia.